

Über die Nebenerscheinungen
bei der
Oralen Diabetestherapie

(Mit besonderer Berücksichtigung von BZ 55)

Dieter Kramsch

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

ÜBER DIE NEBENERSCHEINUNGEN

BEI DER

ORALEN DIABETESTHERAPIE

(Mit besonderer Berücksichtigung von BZ 55)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dieter Kramsch

aus

Breslau / Schlesien

1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Dr. F. Steigerwaldt

Korreferent: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Professor Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 20.3.1959

Meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A) Vorwort	1
B) Thema	
B 1) <u>Die Sulfonamide</u>	
I. Allgemeines über Sulfonamide	2
II. Toxische Nebenwirkungen der Sulfonamide	2
1) Die direkt toxischen Nebenwirkungen	2
2 1) Die allergischen Nebenwirkungen	3
2 2) Intracutane Allergieteste mit Sulfonamiden	3
B 2) <u>Die antidiabetisch wirksamen Derivate der Sulfonamide</u>	
I. Allgemeines über BZ 55 und D 860	4
1) BZ 55	4
a) Historisches	4
b) Chem. Konstitution	5
c) Wirkung	6
c 1) Blutzuckersenkende Wirkung	6
c 2) Bakteriostatische Wirkung	6
d) Resorption und Ausscheidung	8
2) D 860	8
a) Historisches	8
b) Chem. Konstitution	8
c) Wirkung	9
d) Resorption und Ausscheidung	10
II. Die toxischen Nebenwirkungen der peroralen Anti- diabetica	10
1) Die direkt toxischen Nebenwirkungen	11

	<u>Seite</u>
a) BZ 55	11
a 1) Tierexperimente	11
a 2) Klinische Berichte aus Deutschland, Österreich und der Schweiz	11
a 3) Klinische Berichte aus Großbritannien und den USA	13
b) D 860	14
b 1) Tierexperimente	14
b 2) Klinische Berichte aus Deutschland	15
b 3) Klinische Berichte aus Großbritannien	17
2) Die allergischen Nebenwirkungen	17
a) BZ 55	17
a 1) Klinische Berichte aus Deutschland, Österreich und der Schweiz	17
a 2) Klinische Berichte aus Großbritannien und den USA	26
aa) Intracutane Allergieteste mit BZ 55 (Invenol)	28
b) D 860	29
b 1) Klinische Berichte aus Deutschland	29
b 2) Klinische Berichte aus Großbritannien	34
3) Zusammenfassende Beurteilung der toxischen Nebenwirkungen auf BZ 55 und D 860	34
a) Die direkt toxischen Nebenwirkungen	34
b) Die allergischen Nebenwirkungen	35
C) Zusammenfassung	41
Lebenslauf	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555221_0042

A) Vorwort

Ein blutzuckersenkender Effekt bei Sulfonamiden wurde erstmals von Janbon (1) festgestellt und zwar bei dem Präparat RP 2254, dem Paraaminosulfonamidisopropylthiodiazol. Später - im Jahre 1944 - wurde diese Substanz von Loubatière (2) sowie von von Holt (3) und Ferner (4) weiter verfolgt.

Aber erst im Jahre 1954 wurde von Franke und Fuchs (5) im Berliner Augusta-Viktoria-Krankenhaus der Versuch einer Therapie des Diabetes mellitus mit Sulfonamidharnstoff-Derivaten als perorale Antidiabetica unternommen - eine Methode, die sehr bald auch von anderen deutschen Kliniken aufgenommen wurde. Inzwischen wird diese Art der Therapie als Methode der Wahl bei ganz bestimmten Typen des Diabetes mellitus auch vielerorts im Ausland angewendet, und es liegen neben den vielen deutschen auch einige ausländische Berichte über Erfahrungen mit diesen Substanzen vor, auf deren wichtigste im Verlaufe dieser Arbeit ebenfalls Bezug genommen werden soll.

Bis heute sind es zwei peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen, BZ 55 und D 860, die in der Therapie Verwendung finden.

Seit Einführung der peroralen Diabetesbehandlung ist nun über verschiedene Fälle berichtet worden, bei denen es auf Gaben dieser antidiabetischen Sulfonamidabkömmlinge zu teilweise schweren toxischen Nebenwirkungen, besonders schweren allergischen Effekten, gekommen ist. Vor allem wurden diese Nebenerscheinungen vom BZ 55 berichtet und hier wiederum vorzugsweise aus dem anglo-amerikanischen Bereich.

Im folgenden soll nun darauf eingegangen werden, inwieweit BZ 55 und D 860 im menschlichen Organismus toxische Nebenwirkungen auslösen, und um welche Formen es sich dabei handelt.

B) Thema

B1) Die Sulfonamide (6)

I. Allgemeines über Sulfonamide

Bei den Sulfonamiden, den Abkömmlingen des Sulfanilamids bzw. der Sulfanilsäure, unterscheidet man nach einem Vorschlag von Crossley (1938) die in der Sulfonamidgruppe substituierten Abkömmlinge als N^1 -Derivate und die in der Aminogruppe substituierten als N^4 -Derivate.

II. Toxische Nebenwirkungen der Sulfonamide

Pharmakodynamisch sind die Sulfonamide sehr indifferent. Auch hohe Konzentrationen dieser Stoffe schädigen die Zellen einer Gewebeskultur nicht und selbst Dosen, die erheblich größer sind als die üblichen therapeutischen Konzentrationen, haben im Tierversuch keinen Einfluß auf Kreislauf oder Atmung; Frisk (7). Doch lassen sich diese geringen Nebenwirkungen im Tierexperiment nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen; denn man hat hier schon bei Anwendung der Sulfonamide in den erforderlichen therapeutischen Dosen zahlreiche und teilweise schwere akute Giftwirkungen beobachtet.

Man kann bei der therapeutischen Anwendung von Sulfonamiden beim Menschen 2 Gruppen von Nebenwirkungen unterscheiden. Es sind dies einmal die direkt toxischen Nebenwirkungen und zum anderen die allergischen (idiosynkratischen) Nebenwirkungen.

1) Die direkt toxischen Nebenwirkungen

Bei diesen handelt es sich um Sensationen des Magen-Darmkanals wie Übelkeit und Erbrechen, nervöse Symptome wie Kopfschmerzen, Benommenheit, psychische Depressionen und Herabsetzung der Alkoholtoleranz, Blutveränderungen wie Acidose (nur bei N^1 -Derivaten; Southworth, 1937), Cyanose auf Grund einer Färbung der Erythrocyten durch Abbauprodukte des Sulfonamids (Kallner, 1942; Marshall und Walze, 1937), einer Hepatitisform (6) - die jedoch sehr selten ist und von vielen überhaupt be-

stritten - sowie renalen Komplikationen durch Ausfällung der in saurem Harn schwerlöslichen Sulfonamide und ihrer Abbauprodukte in den Nierentubuli und im Nierenbecken bei der Ausscheidung (Antopol und Robinson, 1939).

2 1) Die allergischen Nebenwirkungen

Die allergischen Nebenwirkungen, die nach einer Sulfonamidkur entstehen können, sind auf eine Sensibilisierung des Organismus zurückzuführen. Es handelt sich um folgende Erscheinungen: allergisches Fieber, eine renale Allergie, die "lower nephron nephrosis" (Lucke, 1946; Bergstrand, 1946; Truda, 1946), Blutbildveränderungen wie hämolytische Anämie, Heinzsche Innenkörper, Granulocytopenie und Agranulocytose, Hautveränderungen wie urticarielle, morbilliforme, erythematöse oder auch anders aussehende Ekzeme sowie Ödeme vom angioneurotischen Typ, und periphere Neuritiden: Lederbogen (8).

Für die Entstehung dieser allergischen Nebenwirkungen ist nach Haas (9) und Lawrence (10) die p-aminobenzol-sulfonsäure verantwortlich. Nach diesen Autoren, sowie Hecht (11) und Dark (12) befähigen sowohl kernständige Aminogruppen als auch Sulfongruppen in hohem Maße zur Sensibilisierung, besonders wenn andere Substituenten am Kern vorhanden sind.

2 2) Intracutane Allergieteste mit Sulfonamiden

Zum Versuch der Klärung von allergisierenden Eigenschaften eines Präparates eignet sich sehr gut der Intracutantest mit einer Lösung der Substanz.

Im "Niederländ. Sanatorium", Davos, wurden von van Geuns (13) an 100 Allergikern und 100 bisher allergiefreien Personen intracutane Allergieteste mit verschiedenen Allergenextrakten, darunter auch Sulfonamide, vorgenommen. Dabei waren bei den Nichtallergikern die positiven Tests auf Sulfonamide bedeutend geringer als bei Allergikern. Leider wurden über die Versuche mit Sulfonamiden keine genauen Prozentzahlen angegeben. Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß sich besonders zahlreiche positive Tests bei Personen mit allergischer Familienanamnese ergaben.

Templeton (14) fand, daß Exanthemfälle, bei denen gleichzeitig ein Sulfonamid intern gegeben worden war, in 100 % positiv auf den intracutanen Test mit Sulfonamidlösung reagierten. Auch Porter (15) fand bei dermatologischen Nebenreaktionen auf Sulfonamide einen positiven Ausfall des Intracutantestes.

3) Zusammenfassendes über Nebenwirkungen der Sulfonamide

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß, so zahlreich die toxischen Nebenwirkungen bei der Sulfonamidtherapie beim Menschen auch sein mögen, die ernstesten Intoxikationen sehr selten sind, letal verlaufende Komplikationen sogar extrem selten.

Bei genauer Überwachung der Patienten können gefährliche Nebenwirkungen sofort erkannt und durch geeignete Maßnahmen eine Verschlimmerung verhütet werden. Nur ausnahmsweise zwingen toxische Nebenwirkungen zum Abbruch einer Sulfonamidkur.

B 2) Die antidiabetisch wirksamen Derivate der Sulfonamide

I. Allgemeines über BZ 55 und D 860

1) BZ 55

a) Historisches

In den letzten 3 Jahren wurden in Deutschland durch Arbeiten der Forschungsabteilungen der Firmen C.F.Boehringer, Mannheim und der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main, peroral wirksame Antidiabetica gefunden, die alle in die Klasse der Sulfonylharnstoffe gehören.

Besonders ausgedehnte klinische Erfahrungen liegen mit dem n-Butylsulfonylharnstoff vor, ein von Haak in den Boehringer-Laboratorien synthetisiertes Sulfonamid, das die Arbeitsbezeichnung BZ 55 erhielt.

Es wurde im Februar 1954 von Franke und Fuchs (16) im Berliner Augustaviktoria-Krankenhaus eigentlich auf seine baktericiden Eigenschaften geprüft. Es zeigte auch in bezug auf Infektionen die erwartete Sulfonamidwirkung. Fuchs konnte aber zusätzlich einen erheblichen hypoglykämischen Effekt der neuen Substanz feststellen. Nach Einnahme des Medikamentes traten nämlich bei einzelnen Patienten Schweißausbrüche, starke Müdigkeit, Hungergefühl und Zittern auf, also alle Anzeichen einer Hypoglykämie. In der Folge wurde die neue Substanz versuchsweise bei Diabetikern angewendet.

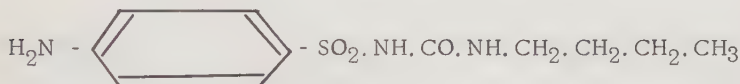
Im Oktober 1955 wurde auf dem 18. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Bad Homburg erstmalig von H. Franke und J. Fuchs (Berlin), sowie von Bertram und Mitarb. (Hamburg) über klinische Erfahrungen mit den antidiabetisch wirksamen Sulfonami-

den, speziell des BZ 55, berichtet. Vorher war bereits im September 1955 die Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Graz von Achelis und Mitarb. (Mannheim) über die Chemie und Pharmakologie dieser Präparate unterrichtet worden.

Gleichzeitig erschienen in der Deutschen med. Wochenschrift drei Arbeiten von Franke (16), Achelis (17), und Bertram (18), die sich mit demselben Thema beschäftigen. Den genannten Arbeiten und Sonderdrucken der Firma HOECHST sind die folgenden Angaben über chem. Konstitution, Wirkung, sowie Resorption und Ausscheidung entnommen.

b) Chem. Konstitution

Das Präparat BZ 55 wurde in der Folge dann von den BOEHRINGER-WERKEN als Nadisan und von den FARBWERKEN HOECHST als Invenol der Klinik zur Verfügung gestellt. Es handelt sich bei beiden Präparaten um die gleiche Substanz, das N₁-Sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid. Es ist also ein N¹-Derivat des Sulfanilamids.



Formel 1

Das Molekulargewicht beträgt 271,35. Es ist ein gelblich-weißes, feinkristallines, geschmacklos-fades Pulver, das in Äther und Chloroform schwer löslich, in Alkohol dagegen löslich und in Aceton leicht löslich ist. Die Löslichkeit in verdünnten Säuren und verdünnten Laugen ist besser als in Wasser. Das Lösungsoptimum für BZ 55 und sein Acetylierungsprodukt liegt wie nach Achelis und Hardebeck (19). Tabelle 1 zeigt bei leicht saurem pH:

Tabelle 1

Löslichkeit in mg% bei 37 C

pH	BZ 55	Acetyl-BZ 55
5	70	44
6	155	158
7	1012	1290
8	9570	20000

c) Wirkung

c 1) Blutzuckersenkende Wirkung

BZ 55 bewirkt an normalen Versuchstieren nach oraler oder intravenöser Zufuhr wirksamer Dosen eine rasch einsetzende, anhaltende und stets gleichartig reproduzierbare Senkung des Blutzuckerspiegels, ohne daß andere Symptome in Erscheinung treten.

Beim nüchternen nichtdiabetischen Menschen lassen sich bei einer Schwellendosis (1-2 g) Blutzuckersenkungen über mehrere Stunden erreichen. Diese Blutzuckersenkung ist jedoch relativ geringfügig, während beim Diabetiker u. U. eine Normalisierung selbst stark überhöhter Blutzuckerwerte eintritt. Die Wirkung ist dabei ebenfalls eine über mehrere Stunden anhaltende.

Wie die vielseitigen klinischen Erfahrungen an einer großen Zahl von Zuckerkranken gezeigt haben, ist BZ 55 nur voll wirksam bei Diabetikern des sog. Gegenregulationstypus: Bertram (20), vor allem bei den älteren adipösen (sthenischen) Patienten nach R. Schmidt (21), dem sog. "diabète gras" der Franzosen.

Keine Wirkung hat BZ 55 bei dem primären jugendlichen Mangel diabetes, sowie bei dem konstitutionell asthemischen Typ von - auch älteren - Patienten nach R. Schmidt (21), der in der französischen Medizin als "diabète maigre" bezeichnet wird. Auch bei den durch Pankreas-sklerose sekundär zu Mangeldiabetikern gewordenen Patienten vom Gegenregulationstyp ist BZ 55 unwirksam, bzw. verliert seine Wirkung im Laufe der Ausbildung eines solchen sekundären Mangeldiabetes.

Man gibt BZ 55 in hohen Initialdosen von 2,5 - 4 g (3-8 Tabletten), um eine möglichst hohe Serumkonzentration zu erreichen. Da der Serumspiegel im Laufe von 24 Stunden nur langsam absinkt, kann durch weitere einmalige Gaben 1,0 - 1,5 g (2-3 Tabletten) alle 24 Stunden, oder diese Dosis auf 2-3 Gaben pro Tag verteilt, ein wirksamer Serumspiegel aufrechterhalten werden (HOECHST).

Grundsätzlich ist bei den Präparaten Invenol und Nadisan ebenso wie mit Insulin eine Dauerbehandlung erforderlich.

Über den genauen antidiabetischen Wirkungsmechanismus von Invenol (Nadisan) können zur Zeit noch keine sicheren Angaben gemacht werden (HOECHST).

c 2) Bakteriostatische Wirkung

Neben dieser blutzuckersenkenden Wirkung leistet BZ 55 bakteriostatisch alles, was man von einem guten Sulfonamid erwarten muß: Achelis und

Hardebeck (19). Als Beispiel dafür sei in Abb. 1 ein Warburg - Versuch wiedergegeben, den Achelis und Hardebeck mit einem Kruse-Sonne-Ruhrbakterienstamm ausführten, wobei sie den Sauerstoffverbrauch des Bakteriums als Maß für die bakteriostatische Wirkung von BZ 55 testeten. Man sieht, daß die Kurve bei dem Vergleichssulfonamid Sulfadimetin (20 mg) fast wie bei der nicht behandelten Kontrolle verläuft, während BZ 55 (20 mg) eine eindeutige und vollständige Bakteriostase hervorruft. Die vierte Kurve in der Abbildung zeigt die bakterizide Wirkung des Sublimats.

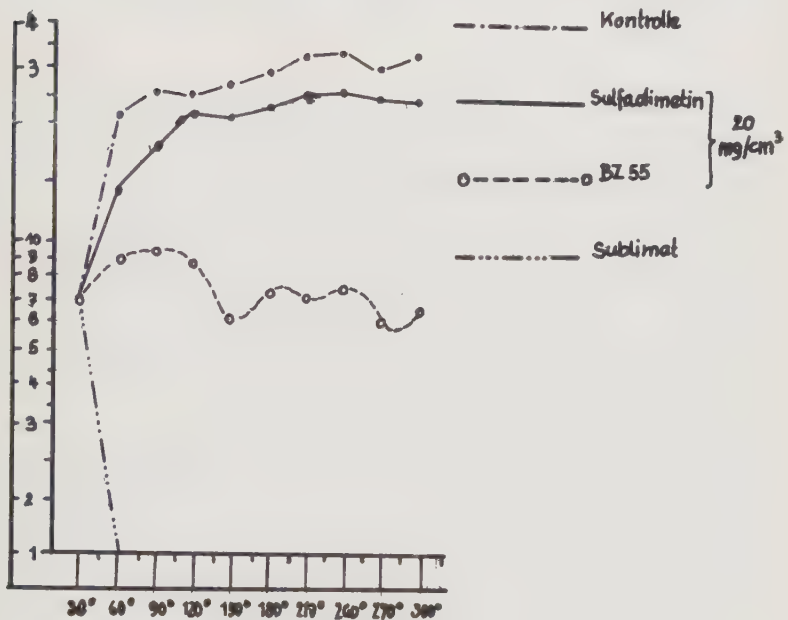


Abb. 1

Umfangreiche therapeutische Versuche an verschiedenen Kliniken zeigten übereinstimmend, daß BZ 55 bei Pneumonien, Anginen und allen einschlägigen Erkrankungen gut wirksam ist. Es wäre also auch als ein gutes Sulfonamid zu gebrauchen, wenn es nicht den starken blutzuckersenkenden Effekt hätte.

d) Resorption und Ausscheidung

BZ 55 zeigt am Menschen nach oraler Gabe eine schnelle und vollständige Resorption. Bereits nach Verabreichung von 2 g sind nach etwa 3-4 Stunden maximale Serumkonzentrationen festzustellen.

Die Ausscheidung erfolgt langsam; die Serumwerte sinken, wie bereits erwähnt, im Laufe von 24 Stunden nur langsam ab. Etwa 5-15 % der im Blut kreisenden Substanz liegen in azetylierter Form vor; die durch die Nieren ausgeschiedene Substanz besteht zu etwa 50 % aus dem Azetylierungsprodukt. Die langanhaltenden Serumspiegel beruhen daher anscheinend auf einer Rückresorption der nicht azetylierten Verbindung. Durch diese verzögerte Ausscheidung finden sich darum im Harn nicht so hohe Konzentrationen wie bei anderen Sulfonamiden.

2) D 860

a) Historisches

Im Rahmen einer größeren Untersuchungsreihe in den pharmazeutischen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG. (F. Lindner, H. Ruschig, G. Korger, W. Ammüller, H. Wagner) wurde gefunden, daß die blutzuckersenkende Wirkung nicht an die Sulfanilylgruppe gebunden ist. Über diese Untersuchungen hatte Ehrhart (22) bereits berichtet.

Unter einer Anzahl von Verbindungen hat sich eine herausgeschält, der auf Grund pharmakologischer und klinischer Untersuchungen besondere Bedeutung zukommt. Sie erhielt die Arbeitsbezeichnung D. 860.

Bänder und Mitarb. (23) berichteten über erste pharmakologische Untersuchungen und ebenfalls auf dem Kongreß für Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten im Oktober 1955 unterrichteten Stoetter (24) die Fachwelt über erste klinische Erfahrungen und Creutzfeldt (25) über physiologische Experimente mit der neuen Substanz. Die folgenden Angaben über chem. Konstitution, Wirkung, sowie Resorption und Ausscheidung sind diesen Arbeiten und Sonderdrucken von HOECHST entnommen.

b) Chem. Konstitution

Es handelt sich bei D 860 um einen Stoff folgender Formel: N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N-butyl-harnstoff.



Formel 2

mit der Summenformel: $C_{12}H_{18}O_3N_2S$.

Das Molekulargewicht beträgt 270,34. Es ist eine rein weiße, kristalline Substanz von nur schwachem, uncharakteristischem Geschmack, die in Wasser praktisch unlöslich, in Aceton und Alkohol dagegen leicht löslich ist. Mit Alkalien bildet sie leicht lösliche Salze. Es wurde unter dem Namen Rastinon von den Farbwerken Hoechst der Diabetestherapie zur Verfügung gestellt. Eine Tablette Rastinon enthält 0,5 g D 860.

Die gleiche Substanz D 860 wird von der Firma C. F. Boehringer & Söhne GmbH., Mannheim, unter dem Namen Artosin im Rahmen der Zusammenarbeit beider Firmen in den Handel gebracht. Eine Tablette Artosin enthält ebenfalls 0,5 g D 860.

c) Wirkung

Die blutzuckersenkende Wirkung wurde an Ratten, Meerschweinchen, Katzen und Hunden untersucht. Die rasch einsetzende, anhaltende und stets gleichartige Senkung des Blutzuckerspiegels läßt sich besonders exakt am Hund nachweisen: J. Scholz und A. Bänder (26).

D 860 wurde bisher an einer großen Anzahl von Zuckerkranken klinisch erprobt. Dabei wurden Diabetiker aller Lebensalter, verschiedenen Typs und unterschiedlichen Schweregrades in die Untersuchungen einbezogen.

Man kam dabei zu dem Ergebnis, daß in Analogie zu der Wirkung des Präparates BZ 55 auch hier der jugendliche Mangeldiabetes sowie die konstitutionell asthenischen Typen auf D 860 meistens nicht ansprechen, während gute Erfolge bei den Diabetikern vom Gegenregulationstypus, ganz besonders wieder bei den älteren, adipösen Patienten erzielt wurden (27).

Man gibt D 860 ebenso wie BZ 55 in hohen Initialdosen von 2-4 g (4-8 Tabletten) und geht dann langsam (innerhalb 3-4 Tagen) auf eine Erhaltungsdosis von 0,5 - 2 g (1-4 Tabletten) über. Ebenso wie bei Insulin und BZ 55 ist mit D 860 eine Dauerbehandlung notwendig.

Über den genauen blutzuckersenkenden Wirkungsmechanismus ist ebenfalls wie bei BZ 55 zur Zeit noch nichts Sicheres bekannt.

Wie Tierversuche ergaben, besitzt Rastinon keine chemotherapeutische Wirkung. Dies beruht auf dem Fehlen der Aminogruppe in Parastellung.

d) Resorption und Ausscheidung

D 860 ist in Wasser praktisch unlöslich, das Natriumsalz ist dagegen eine gut wasserlösliche Verbindung. Aus der per os zugeführten Substanz wird mit Hilfe der im Darm vorhandenen Alkali das Natriumsalz gebildet und in dieser Form resorbiert.

Die pharmakologische Wirkung dieser Substanz ist von der Höhe ihres Blutspiegels abhängig. Da Rastinon die chemisch besonders reaktionsfähige Amino-Gruppe nicht besitzt, konnte noch keine einfache Nachweismethode ausgearbeitet werden. Blutspiegeluntersuchungen wurden daher nur mit dem durch das radioaktive Isotop S^{35} markierte D 860 gemacht. Sie ergaben, daß beim Hund nach 100 mg/kg per os das Maximum von 25 mg% im Blut nach etwa 3 Stunden erreicht wird.

Da D 860 der para-ständigen Aminogruppe der Sulfonamide, wie z.B. BZ 55, ermangelt, ist eine Acetylierung wie bei den Sulfonamiden im Organismus nicht möglich. Die Methylgruppe wird im Körper zur Carboxylgruppe oxydiert. Das Ausscheidungsprodukt von D 860 ist somit eine Carbonsäure, die sich ihrerseits pharmakologisch völlig indifferent verhält. Sie löst sich in Wasser sehr gut.

Nach Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Material wird beim Hund die Substanz in 3 Tagen zu 90 % im Harn ausgeschieden. Die Rückgewinnungsversuche des Oxydationsproduktes aus dem Harn nach Gabe von 3 g D 860 ergaben beim Menschen ähnliche Verhältnisse.

II. Die toxischen Nebenwirkungen von BZ 55 und D 860

Bei der Behandlung mit den peroralen Antidiabetici BZ 55 und D 860 sind nun eine ganze Reihe von Nebenwirkungen bekannt geworden, die - entsprechend ihrer Herleitung von den Sulfonamiden - den Nebenerscheinungen ähneln, die bei der Sulfonamidtherapie auftreten. Wir unterscheiden hier wieder wie bei den Sulfonamiden 2 Gruppen von Nebenwirkungen, die direkt toxischen und die allergischen Nebenerscheinungen. Die Ansichten über das Ausmaß und die Bedeutung der toxischen Nebenwirkungen gehen dabei bei den deutschen, österreichischen und schweizer Autoren auf der einen Seite und den britischen und amerikanischen (USA) auf der anderen Seite stark auseinander. Zunächst soll nun auf die direkt toxischen Nebenwirkungen von BZ 55 und D 860 eingegangen werden.

1) Die direkt toxischen Nebenwirkungen

a) BZ 55

a 1) Tierexperimente

Nach Angaben von Achelis und Hardebeck (28) zeigt BZ 55 im Tierversuch eine geringe akute und chronische Toxizität. Man fand für die akute Toxizität bei der weißen Maus folgende Werte (29):

Tabelle 2

Applikationsart	LD ₅₀ in g/kg
intravenös (Na-Salz 20 %)	1,5 (1,3 - 1,7)
subcutan (Na-Salz 20 %)	2,5 (2,3 - 2,7)
oral (Invenol-Substanz 10 %ig in Stärkeschleim)	4,0 (3,6 - 4,5)
Die Zahlen in Klammern geben den Wahrscheinlichkeitsbereich für 95 % der möglichen Fälle an.	

Die Prüfung der chronischen Toxizität bei der weißen Ratte zeigt bei oralen Dosen von 100 mg/kg und mehr täglich keine Besonderheiten.

Insbesondere wurden: Gehirn, Leber, Herz, Nieren, Lungen, Keimdrüsen und Nebennieren histologisch untersucht, sowie laufende Kontrollen des Blutbildes angestellt.

Die gleichen Befunde wie an Ratten wurden auch an Meerschweinchen und Hunden erhoben. Achelis und Hardebeck fütterten Ratten auch über mehrere Generationen mit Invenol. Dabei kamen auch in der 3. Generation keine pathologischen Veränderungen zur Beobachtung.

Das Fehlen jeglicher Nierenschädigung wird von den Untersuchern auf die gute Löslichkeit von BZ 55 und seines Acetylierungsproduktes zurückgeführt.

a 2) Klinische Berichte aus Deutschland, Österreich und der Schweiz

Aus Deutschland, Österreich und der Schweiz liegen nun eine ganze Reihe von klinischen Berichten über direkt toxische Nebenerscheinungen beim Menschen während der peroralen Diabetestherapie mit BZ 55 vor.

Im Oktober 1955 berichteten Franke und Fuchs (Berlin) sowie Bertram,

Bendfeldt und Otto (Hamburg) erstmalig über klinische Erfahrungen mit toxischen Nebenwirkungen von BZ 55.

Franke und Mitarb. (30) geben an, daß sie nach einjähriger klinischer Erprobung von BZ 55 keine toxischen Nebenwirkungen gefunden haben, obwohl sie genau und laufend darauf geachtet hatten. Insbesondere fanden sie niemals Sulfonamidkristalle im Urin oder Magenbeschwerden. Sie beobachteten, daß die unspezifischen Leberfunktionsproben (Takata, Weltmann, Formol-Gel, Bilirubin, Prothrombin) auf BZ 55 sogar eine Besserung erfuhren. Auch die Gesamteiweißwerte zeigten in diesem Zusammenhang einen leichten Anstieg, der besonders die Albumine betraf.

Der Bericht von Bertram und Mitarb. (31) über die orale Anwendung von BZ 55 bei 82 Patienten lautet ähnlich. Das Medikament wurde subjektiv ausnahmslos beschwerdefrei vertragen. Nieren- und Leber-Funktion wurden laufend kontrolliert und auch ambulant weiterbeobachtet. Veränderungen wurden dabei nicht gefunden. Bei einer Patientin trat unter der Behandlung am 10. Tag eine Hepatitis auf, bei welcher aber schon vor Beginn der BZ 55 - Medikation charakteristische Prodrome bestanden, so daß Bertram einen ursächlichen Zusammenhang nicht annimmt.

Im Februar 1956 erfolgte eine weitere Veröffentlichung von Bertram und Mitarbeiter (32) über die Behandlung einer noch größeren Anzahl (335) von Patienten. Hier gibt er jedoch an, daß vereinzelt Patienten über ein Völlegefühl im Oberbauch klagten, das nach Absetzen des Medikamentes wieder verschwand. Orientierend durchgeführte fraktionierte Magenaushebungen hätten in diesen Fällen hyperazide Säurewerte ergeben. Unter Behandlung mit Adsorbentien wurde BZ 55 im weiteren Verlauf gut vertragen.

Auch vorübergehende Refraktionsanomalien sind unter BZ 55 von Bertram nicht selten gesehen worden, gelegentlich auch eine herabgesetzte Alkoholtoleranz. Die weiterhin laufend durchgeführten harnchemischen Untersuchungen ergaben keinerlei Hinweis auf eine krankhafte Veränderung.

Robbers (Sigmaringen) und Mitarb. (33) weisen jedoch im gleichen Jahr darauf hin, daß Nebenerscheinungen auf BZ 55 doch nicht so ganz selten seien wie bis dahin angenommen. Er stützt sich dabei auf die Erfahrungen in der Behandlung von 74 Patienten. Er stellte jedoch nur Schwächegefühl und Abgeschlagenheit als direkt toxische Symptome fest, die nach Absetzen des Präparates verschwanden. In einigen Fällen gingen die Beschwerden aber von selbst vorüber und BZ 55 konnte weitergegeben werden. Die Anzahl der Patienten mit Nebenerscheinungen einschließlich der Allergien beträgt bei ihm 7 %.

Bresgen (Koblenz) (34) berichtet etwas später jedoch wieder, daß von seinen 52 mit BZ 55 behandelten Diabetikern ganz wenige über leichte Magenbeschwerden klagen. Toxische Nebenwirkungen auf Leber, Nieren usw. sah er ebensowenig wie die anderen Beobachter. Lediglich einige kurz dauernde Refraktionsanomalien gibt er noch als Komplikationen an. Eine vor und während der Behandlung mit BZ 55 bestandene Hepatitis, die jedoch nicht mit der BZ 55 - Medikation in Zusammenhang stand, wurde durch das Medikament nicht ungünstig beeinflusst, sondern heilte komplikationslos ab.

Im Frühjahr 1957 veröffentlichten Illig (Gießen) und Mitarb. (35) ihre Behandlungserfahrungen mit 144 Patienten. Sie stellten in den ersten Tagen der Umstellung auf BZ 55 - während der Gabe hoher Initialdosen - bei fast der Hälfte der Patienten subjektive Nebenerscheinungen fest, wie sie von der chemotherapeutischen Sulfonamidanwendung bekannt sind. Es handelte sich dabei um Abgeschlagenheit, Kopf- und Magendruck. Diese Beschwerden veranlaßten aber keinen Patienten, die Tabletteneinnahme abzubrechen. Bei 6 Patienten traten außerdem Magenschmerzen und leichtes Übelsein auf. Drei Patienten berichteten über Durchfälle von 2-3 Tagen Dauer. Bei einer Patientin trat diese Nebenwirkung auch noch unter der Erhaltungsdosis von 2 Tabletten (1,0 g) täglich auf. Bei 2 Patientinnen regulierte sich unter BZ 55 eine lange Jahre bestehende Obstipation. Illig und Weller berichten jedoch, daß alle Nebenerscheinungen mit der Reduktion der Dosis auf die Erhaltungsdosis ohne weitere Maßnahmen abgeklungen seien.

Mit diesen Berichten aus Deutschland stimmen auch die Erfahrungen von österreichischen Klinikern überein. So geben Blöck und Lenhardt (Wien-Lainz) (36) an, daß sie bei 173 mit BZ 55 behandelten Diabetikern nur zweimal eine gastritische Unverträglichkeit mit Appetitlosigkeit, Magendrücken und Sodbrennen beobachtet hätten. Eine Schädigung von seiten der Leber, der Nieren oder des Nervensystems sahen sie niemals.

Auch aus der Schweiz liegen gleichlautende Nachrichten vor, und zwar von Huber und Pulver (Luzern) (37), die unter 23 Patienten nur einen Fall von möglicher direkt toxischer Nebenwirkung angeben, und zwar Magendrücken und Völlegefühl, das auch nach der Klinikentlassung anhält. Es handelte sich bei diesem Patienten jedoch um einen Äthyliker, so daß dieser Fall nicht eindeutig auf BZ 55 zurückgeführt werden kann.

a 3) Klinische Berichte aus Großbritannien und den USA

Englische und amerikanische Autoren berichten sehr wenig über direkt toxische Nebenwirkungen bei der Behandlung mit BZ 55. Lediglich einige Fälle von

Nausea und Appetitlosigkeit werden erwähnt: Miller (38) und "Drug Trade News" USA (39). Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Traktus, nervöse Symptome, Acidose, renale Komplikationen oder Leberfunktionsstörungen werden von keinem der englischen oder amerikanischen Autoren beschrieben; Herausgeber des Brit. Med. Journ. (40), Duncan und Mitarb. (41), Wolff und Mitarb. (42), Mc Kenzie und Mitarb. (43), Walker und Mitarb. (44). Dagegen werden die heftigsten Klagen über allergische Nebenerscheinungen geäußert, auf die später noch besonders eingegangen werden soll.

b) D 860

b 1) Tierexperimente

Die Untersuchungen von Scholz und Bänder (45, 46) ergeben auch für D 860 im Tierversuch eine außerordentlich geringe akute und chronische Toxizität.

Für die akute Toxizität bei der weißen Maus fand man bei D 860 folgende Werte:

Tabelle 3

Applikationsart	LD ₅₀ in g/kg
intravenös (Na-Salz 20 %)	0,6
subcutan (Na-Salz 20 %)	0,75
oral (Rastinon-Substanz 10 %ig in Stärkeschleim)	2,5 (Ratte: 4,0)

Bei den akuten Vergiftungen kommen die Tiere unter zentralen Erscheinungen (Erregungszustände mit Krämpfen und anschließender Erschöpfung ad exitum). Die Blutzuckerwerte liegen dabei über 250 mg%.

Zur Prüfung der chronischen Toxizität wurden langdauernde Fütterungsversuche (5 Monate) an Ratten und Hunden durchgeführt. Pathologische Veränderungen degenerativen Charakters konnten nicht festgestellt werden. Bei Dosierungen über 1 g/kg wurde eine leichte Verfettung der Leber festgestellt. Die Überwachung des roten und weißen Blutbildes sowie des Urins gab keine pathologischen Veränderungen. Alle Tiere verhielten sich während der Versuchsperiode normal, sie zeigten weder Gewichtsveränderungen noch Erbrechen oder Durchfälle.

b 2) Klinische Berichte aus Deutschland

Seit August 1955 wurden nun in Deutschland in vielen Kliniken Diabetiker auf D 860 eingestellt. Einen ersten Bericht über Erfahrungen mit 781 Patienten aus mehreren deutschen Kliniken stellten G. Mohnike und G. Stötter (47) 1956 zusammen. Es handelt sich dabei um folgende Kliniken und Untersucher (die Tabelle ist dem Bericht entnommen):

Tabelle 4

Klinik	Untersucher	Fallzahl
Med. u. Nervenlinik d. Städt. Kr. -Anst. Augsburg; Direktor: Prof. Dr. G. Stötter	Stötter, Seidel	stationäre 200 Einstellung + Dauerkontr.
I. Med. U. -Klinik Frankfurt/M. Direktor: Prof. Dr. F. Hoff	Pfeifer, Schöffling, Steigerwald	43 " 130 ambul. Einst. + Dauerkontr.
Med. U. -Klinik Freiburg/Brsg. Direktor: Prof. Dr. L. Heilmeyer	Creutzfeld, Schlaginweit	64 stat. Einst. + Dauerkontr.
Diabetikerheim Garz/Rügen u. Karlsburg. Anst. zur Er- forsch. u. Behandl. d. Zucker- krankheit Direktor: Prof. Dr. Katsch	Mohnike, Ullrich	315 "
I. u. II. U. -Klinik München Direktor: Prof. Dr. H. Bo- dechtel	Stich, Maske Marx, Ehrhart	29 " 781

In dem Bericht wird angegeben, daß weder in Karlsburg, noch in Frankfurt, Mün-

chen und Freiburg eine Beeinflussung der Stimmungslage beobachtet wurde. Nur in Augsburg wurde als Ausnahme eine vom Zuckerstoffwechsel unabhängige Hebung und gelegentlich auch Senkung der Stimmungslage konstatiert. Bei höherer Dosierung hörten alle Untersucher vereinzelt Klagen über Kopfschmerzen, die nach Meinung der Verfasser vielleicht mit einer starken Senkung eines erhöhten Blutzuckers zusammenhängen, an den der Kranke gewöhnt war.

Beschwerden seitens des Magen-Darmtraktes traten nur selten auf. Im wesentlichen handelte es sich dabei um Obstipationen (bezw. Verstärkung schon vorher vorhandener). Gewisse Beziehungen zur verabfolgten Dosis ließen sich erkennen.

Einmal trat 14 Tage nach dem Absetzen des D 860, ein anderes Mal unter D 860 ein hepatozellulärer Ikterus auf. Ein Zusammenhang mit der Tablettenbehandlung läßt sich jedoch nicht nachweisen. Bei lebergesunden und nachweisbar leberkranken Diabetikern (Zirrhosen) wurde auch unter hoher Dosierung bzw. bei Dauermedikation keine Verschlechterung der Leberfunktion gefunden.

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde in keinem Falle beobachtet.

Verwertbare Kontrollergebnisse lagen zur Zeit dieses Berichtes über 51 Patienten vor. Die Verträglichkeit von D 860 war auch nach längerer Behandlung ausgezeichnet. Bei 3 Patienten wurde das Präparat abgesetzt: einmal wegen Auftretens einer Anaemie (8 Wochen nach Behandlungsbeginn) und zweimal wegen eines Ikterus (4 Wochen bzw. 4 Monate nach Behandlungsbeginn). Ein Zusammenhang der Zweiterkrankung mit der D 860 - Behandlung war jedoch nicht nachweisbar.

Von H. A. Heinsen und H. Hagen (48), Zeven (Hannover), erfahren wir aus einem Bericht im Juli 1956, daß D 860 im allgemeinen viel verträglicher als BZ 55, und demnach die Nebenwirkungen an Zahl und Intensität geringer zu sein scheinen. Die beobachteten direkt toxischen Nebenwirkungen waren Magen- und Darmsymptome (Übelkeit, Oberbauchbeschwerden, Erbrechen, Durchfälle).

H. Wehling (49) erwähnt in seinem Bericht über die Behandlung von 450 Diabetikern mit D 860 keinen einzigen Fall von direkt toxischer Nebenwirkung.

In einem weiteren Bericht im Dezember 1957 gibt G. Stötter (50) seine Erfahrungen mit 500 während eines Zeitraumes von 1 1/2 Jahren mit D 860 behandelten Diabetikern bekannt. Unter diesen seien an direkt toxischen Neben-

erscheinungen nur gelegentlich Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen - Darmkanals, vereinzelt eine Zunahme schon vorher bestandener Obstipationen aufgetreten. Gelegentlich wurde auch Kopfschmerz nach Alkoholgenuß angegeben.

Schließlich sei noch besonders erwähnt, daß die oben genannten, gemeinschaftlich über D 860 arbeitenden deutschen Kliniken und Institute (siehe Tabelle 4, Seite 15) einen weiteren gemeinsamen Erfahrungsbericht im September 1957 (51) veröffentlicht haben. Sie konnten ihre 1956 an 781 mit D 860 behandelten Patienten gewonnenen Erfahrungen auf nunmehr 3000 Diabetiker ausdehnen. Dabei wurden die günstigen Beobachtungen von 1956 vollauf bestätigt.

b 3) Klinische Berichte aus Großbritannien

Aus Großbritannien erfahren wir, daß auch hier gelegentlich als direkt toxische Nebenwirkungen auf D 860-Medikation Fälle von Nausea und Appetitlosigkeit aufgetreten sind. Doch wird betont, daß dies in weit geringerem Maße der Fall ist als bei BZ 55: Herausgeber d. Brit. Med. Journal (52); Miller (53).

2) Die allergischen Nebenwirkungen

a) BZ 55

a 1) Klinische Berichte aus Deutschland, Österreich und der Schweiz

In Deutschland sind es ebenfalls Franke und Fuchs (Berlin) sowie Bertram, Bendfeldt und Otto (Hamburg), die im Oktober 1955 zuerst von allergischen Nebenerscheinungen berichten.

So fanden Franke und Mitarb. (54) trotz laufender Kontrollen über ein ganzes Jahr, niemals haematologische Veränderungen. Exantheme wurden nicht festgestellt.

Bertram und Mitarb. (55) fanden ebenfalls keine Blutbildveränderungen unter ihren 82 mit BZ 55 behandelten Patienten. Dagegen sahen sie unter diesen Patienten 6 mal dermatologische Nebenwirkungen und zwar dreimal in Form von zweifellos BZ 55-bedingten Dermatitis am 1. bis 3. Tag der Medikation, dreimal in Form generalisierter juckender Exantheme am 12., 13. und 20. Tag nach Therapiebeginn. In den beiden letztgenannten Fällen jedoch traten sie erst 1 bzw. 4 Tage nach Absetzen des Mittels aus diabetischen Gründen auf. Die Untersucher halten einen Kausalzusammenhang in diesen beiden Fällen für möglich, aber nicht sicher.

Eine weitere Veröffentlichung von Bertram und Mitarb. (56) erfolgte im Februar 1956 über Erfahrungen bei der BZ 55 - Medikation an 335 Diabetikern. Auch hier hatten laufend durchgeführte blutchemische Untersuchungen keine krankhaften Veränderungen aufdecken können. Die von ihm am häufigsten gefundenen Nebenwirkungen waren dermatologische Reaktionen. Bertram hatte 13 solcher Fälle unter seinen 335 Patienten. Bei den Hautreaktionen handelte es sich teils um dermatitische oder ekzematöse Veränderungen, vorwiegend jedoch als generalisierte oder lokale toxische, meist morbilliforme Exantheme, denen in zwei Fällen eine febrile Lymphadenitis inguinalis vorausging. Es war nicht in allen Fällen notwendig, das Präparat abzusetzen.

Robbers (Sigmaringen) und Mitarb. (57) fanden unter den von ihnen mit BZ 55 behandelten Diabetikern 7 % mit allergischen Erscheinungen wie Hautjucken, Urticaria, Drüsenschwellungen, typischen Arzneimittel-exanthenen. Oft traten diese Symptome erst nach mehreren Wochen auf. In einigen Fällen verschwanden die Erscheinungen wieder und BZ 55 konnte weitergegeben werden. Blutbildveränderungen wurden nicht entdeckt.

Etwas später berichtet Bresgen (58), daß unter 52 in Koblenz mit BZ 55 behandelten Diabetikern kein Fall von Blutbildveränderungen aufgetreten sei. Bei 2 Patienten trat ein Exanthem auf, das bei beiden nach vorübergehendem Aussetzen des Präparates und Behandlung mit Antihistaminicis verschwand und nicht zur Aufgabe der BZ 55 - Therapie zwang.

Im Frühjahr 1957 gaben Illig (Gießen) und Mitarb. (59) ihre Behandlungserfahrungen an 144 Patienten bekannt. Trotz laufender Kontrollen haben auch sie keine Blutbildveränderungen feststellen können. Bei 3 Patienten wurden dermatitische Hautreaktionen beobachtet, die jedoch ohne weitere Maßnahmen abklangen, so daß ein Absetzen des Medikamentes nicht erforderlich war.

Nach allen diesen Berichten sind in Deutschland Hautreaktionen die häufigsten allergischen Nebenerscheinungen bei der Diabetestherapie mit BZ 55, doch sind sie meist leichter Natur.

Einen schweren Allergiefall beschreibt J. Feller und J. Küpper, Trier (60). Anamnese: H. S., 50jähriger Mann, diabetische Erbanlage von seiten beider Eltern und eines Großvaters. Hinweise auf allergische Bereitschaft waren bisher nie aufgefallen. Jedoch war bei einem Sohn vor Jahren ein schwerer, fast tödlich verlaufener Serumchock aufgetreten.

Verlauf: Am 10.12.55 wurde nach 3tägiger Beobachtung bei einer Einstellung von 125 KH mit 3 Tabl. = 1,5 g BZ 55 begonnen. Am nächsten Tag gab man

erneut 3 Tabletten und am Tage darauf eine Erhaltungsdosis von täglich 2 Tabl., die bis zum 4.1.56 (3 Wochen) gegeben wurde. Bis zum 31.12.55 wurde BZ 55 gut vertragen. Dann gab der Patient erstmals ein flüchtiges Brennen an den Füßen an.

Am 4.1.56 erschien der Patient mit einem leichten großfleckigen Arzneiexanthem mit vorwiegender Lokalisation am Stamm in der Sprechstunde. Daraufhin wurde BZ 55 sofort abgesetzt und Sandosten i.v. und p.o. verabreicht. Am nächsten Tag waren die allergischen Erscheinungen weitgehend zurückgebildet, man gab aber Sandosten für die nächsten Tage weiter.

In der Zeit vom 4.1.-9.1. konnte der Patient wegen hoher Temperaturen die Sprechstunde nicht besuchen.

Am 9.1. erneute stationäre Aufnahme mit einem juckenden erythematösen Exanthem im Bereich der Brust, des Bauches, zwischen den Schulterblättern und in beiden Leisten und Ellenbeugen. Trotz in 4-6stündigen Intervallen verabfolgten kombinierten Kalzium-Antihistamininjektionen kam es zu einer Verstärkung der entzündlichen Hautreaktionen mit starkem Juckreiz.

Am 12.1. bestand im Serum ein freier Sulfonamidspiegel von 2,1 mg% bei 2,3 mg% Gesamtsulfonamid. Im Harn lediglich azetyliertes Sulfonamid in einer Menge von 7 mg%, dagegen kein freies Sulfonamid.

Am 13.1. weitere Verschlechterung. Das Gesicht schwillt vollkommen zu. Die Gesichtshaut ist hochgradig entzündlich gerötet mit Neigung zum Nässen. Außerdem generalisierte, hochentzündliche, stark juckende und brennende, teilweise nässende Rötung der gesamten Körperhaut. Dazu zunehmende Schwellung der Schleimhäute im Bereich der oberen Luftwege und Entwicklung eines bedrohlichen Glottis- und Larynxödems, begleitet von stridoröser Atmung und zunehmend dyspnoischem Zustand. Hinzutreten eines Lungenödems und Verschlechterung der Herz- und Kreislaufverhältnisse. Ferner Oligurie, Albuminurie und Zylinderurie (hyaline Zylinder). Im Blut Leukozytose von 12800 bei 9 % Eosinophilen. Die Behandlung dieses schweren allergischen Geschehens erfolgte durch Plasma- und Lävosaninfusionen sowie Cortison, Kalzium und Antihistamin. Außerdem für Herz und Kreislauf Kombetin und Kreislaufstimulantien.

Bereits am 14.1. bildete sich die ödematöse Schwellung der Schleimhäute der oberen Luftwege zurück. Fast freie Atmung. Auch das Gesichtsodem ist in Rückbildung und jetzt vorwiegend nässend. Die Ausscheidungsfunktion der Niere ist immer noch deutlich herabgesetzt. Fortsetzung der gleichen Therapie.

Am 15.1.: Ausscheidungsfunktion der Niere kommt erstmalig wieder zufriedenstellend in Gang. Am 16.1. zeigt die Körperhaut kleieförmige Schuppung.

Am 17.1.: Im Blutbild Eosinophilie von 22 % bei normaler Leukozytenzahl. Bei erneuter Sulfonamidbestimmung ergab sich im Serum ein Spiegel von

0,6 mg% freiem und 0,1 mg% azetyliertem Sulfonamid. Im Harn dagegen nur freies Sulfonamid in einer Menge von 4 mg%. Am 18.1.: Größere Desquamation am ganzen Körper. Am 22.1. tritt trotz fortlaufend unveränderter Behandlung ein allergisches Rezidiv auf mit entsprechendem Anstieg der Eosinophilen. Dieses Rezidiv konnte mit erneuter Plasmainfusion, erhöhten Cortisondosen und anderen Antiallergicis abgefangen werden. Am 24.1.: 28 % Eosinophile. Am 27.1.: Im Serum freies Sulfonamid von 0,08 mg%, azetyliertes Sulfonamid von 0,12 mg%. Im Harn kein Sulfonamid nachweisbar. Bis zum 9.2. kein Rezidiv; Patient wurde entlassen. Nach Wissen des Beschreibers auch kein späteres Rezidiv. Hautbefund restlos abgeklungen. Im Blut und im Harn können nur noch ganz geringe Sulfonamidspiegel festgestellt werden.

Es ließen sich also 5 Wochen nach Absetzen des Medikamentes nach einer Gabe von 16 g immer noch niedrige Sulfonamidspiegel in Blut und Harn nachweisen. Diese langanhaltende Depotwirkung des BZ 55 erklärt nach Ansicht des Untersuchers das relativ schlechte Ansprechen auf die intensive antiallergische Therapie und die Neigung zu hartnäckigen Rezidiven.

Sehr interessant ist hier auch, daß zum ersten Mal von einer allergischen Nierenschädigung auf BZ 55 berichtet wird, wie sie gelegentlich bei anderen Sulfonamiden vorkommt.

Im März 1957 stellte Bartelsheimer (61), Berlin, einen Fall von tödlich verlaufener Encephalomyelitis nach einer vorherigen Invenolmedikation zur Diskussion mit der Frage, ob nicht vielleicht ein Zusammenhang der Invenolbehandlung mit der Encephalomyelitis im Sinne einer allergischen Reaktion des Zentralnervensystems bestehen könne, was bei einigen älteren Sulfonamiden in Form einer zur Landry-Paralyse führenden Polyneuritis vorgekommen sei; Lederbogen (62). Der betreffende Fall sei im folgenden wiedergegeben:

Bei einer 37jährigen Frau, aus einer diabetesbelasteten Familie, hatte sich im Jahre 1952 eine Zuckerkrankheit entwickelt. Diese erforderte sofort eine Einstellung auf Insulin (36 E). Aus dem weiteren Krankheitsgeschehen ist bemerkenswert, daß seit Jahren migräneartige Kopfschmerzen vorhanden waren. Es fehlten neurologische oder psychiatrische Befunde, ebenso auch in der Familie.

Am 22.11.55 wurde die Patientin unter der Diagnose einer Eileitergeschwulst in ein Krankenhaus eingewiesen. Als vor der Operation der Diabetes überprüft wurde, zeigte sich erneut, daß beträchtliche Blutzuckerschwankungen bestanden. Daher wurde der Versuch unternommen (am 17.12.55), durch Invenolgaben eine regulierende Stoffwechselbeeinflussung zu erreichen. Die Patientin erhielt zunächst täglich zweimal 1, dann nach 3 Tagen zweimal 2 und darauf

dreimal 2 Tabletten (je 0,5 g), wobei Depot-Insulin in etwa der gleichen Höhe (32 + 16 E) weiter appliziert wurde. Am 26.12.1955, also am 10. Tag dieser Behandlung, trat ein Fieberanstieg auf, 2 Tage später kam es zur Ausbildung eines kleinfleckigen urticariellen Exanthems, besonders im Gesicht und an den Oberschenkeln. Die Temperaturen stiegen bis auf 39 ° axillar an. Dabei bestand eine Leukozytenzahl von 5900; bei 67 % Segmentkernigen fanden sich 14 % Stabkernige, Eosinophile fehlten. Daraufhin wurde die Invenolmedikation abgesetzt, insgesamt waren 28 g gegeben worden. Am 1.1.1956 war die Temperatur wieder normal, das Exanthem bildete sich zurück. Dann 8 Tage später klagte die Patientin über verschwommenes Sehen. Sie wurde, ohne operiert zu sein, am 27.1.1956 bei gutem Befinden entlassen, die Sehstörungen waren geschwunden. Es bestanden keinerlei neurologische Symptome, auch kein Schwindel. Am 20.2.1956 wurde eine erneute Krankenhauseinweisung notwendig, da sich auffällige Beschwerden eingestellt hatten, die Sprache war verwaschen, der Gang ataktisch, es entwickelte sich eine Schwäche der Extremitäten, besonders rechts. Die Patientin klagte über Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Stimmungslabilität. Bei der Untersuchung wurden Störungen der Tiefensensibilität nachgewiesen. Der objektive neurologische Befund war sonst normal. Erst Ende Februar stellte sich beiderseits ein positiver Babinski ein. Der hinzugezogene Neurologe (Priv.-Doz. Dr. Götze) erwog differentialdiagnostisch das Vorliegen einer multiplen Sklerose oder einer Encephalomyelitis.

Da sich die neurologischen Symptome verstärkten, vor allem auch, weil der Diabetes sehr schwer zu behandeln war, erfolgte am 1.3.56 die Einweisung in unsere Klinik. Hier war bei der in gutem Allgemeinzustand befindlichen Frau kein interner Organbefund festzustellen. Das psychische Verhalten war dagegen ungewöhnlich, vor allen Dingen kam es zu Zwangsweinen. An Reflexbefunden fiel auf, daß PSR und ASR rechts gesteigert waren. Der Babinski war links positiv, ebenso verhielten sich Gordon- und Oppenheim-Reflex. Knie-Hacken und Finger-Nase-Versuch fielen normal aus. Die Bauchdeckenreflexe waren nicht auslösbar, kein Nystagmus. Zusehends verschlechterte sich der Zustand nach wenigen Tagen. Die Patientin wurde apathisch. Sie mußte gefüttert werden. Die Lumbalpunktion (8.3.1956) ergab bei positiver Pandy- und schwach positiver Nonne-Reaktion einen Gesamteiweißgehalt von 33 mg%, die Zellzahl betrug 31/3. Der Befund sprach für einen entzündlichen Prozeß. Mastixreaktion gerade noch an der Grenze der Norm (II., III, IV, V, V, IV, III, II, I, I). Eine Woche später ist die Patientin fast ständig benommen, sie antwortet nur sehr langsam. Die Pupillenreaktion ist träge, es stellt sich eine Ptose des linken Augenlides und allmählich ein Einstellnystagmus ein. Zunehmend entwickelte sich eine Parese der linksseitigen Extremitäten. Babinski und

Homologe sind rechts und links deutlich positiv, beiderseits ist ein Klonus auslösbar, der rechts unerschöpflich ist. Am 15. 3. besteht eine Facialisparese links. Am 20. 3. treten erstmalig klonische Krämpfe auf. Die Patientin antwortet nur nach langer Pause in lallender unverständlicher Sprache und bricht nach wenigen Worten in langanhaltendes Zwangsweinen aus. Am 21. 3. 56 ist sie überhaupt nicht mehr ansprechbar, sie reagiert nur noch auf starke Hautreize und stirbt am Abend unter den Zeichen des Kreislaufversagens trotz entsprechender Therapie. In der gesamten Zeit war der Diabetes außerordentlich labil, es bestand eine hohe Restglykosurie (bis 64 g), Blutzuckerwerte bis 400 mg% trotz einer Insulinisierung mit über den Tag verteilten kleinen Dosen von insgesamt 96 E Altinsulin.

Durch den Sektionsbefund (Prof. Doerr) wurde eine subakute Encephalomyelitis festgestellt, die diffus ausgebreitet war mit Ausbildung diskontinuierlich zur Entwicklung gekommener perivaskulöser entzündlich-zelliger Infiltrate im Bereich des Großhirns, des Hirnstammes, des verlängerten Markes und des Rückenmarkes. Ausbildung mehrerer kleiner frischer, unregelmäßig verteilter Entmarkungs- und Erweichungsbezirke. (Keine multiple Sklerose!) Starkes Hirnödem, Degeneration der Ganglienzellen des Hirnstammes (akute und schwere Zellerkrankung im Sinne von Nißl).

Vom Pathologen wird besonders hervorgehoben, daß die Encephalomyelitis besonders infolge der Heftigkeit der Hirngewebsläsion an ein toxisches Geschehen denken lassen muß. Man konnte aber wohl nicht ausschließen, daß eine Virusencephalitis auf dem Boden eines Arzneimittelschadens in Gang gekommen sei.

Bartelheimer nimmt ein allergisches Geschehen an, weil während des ganzen Prozesses keine Hyperleukozytose (die Leukozytenzahl betrug 4200 und erst einen Tag vor dem Exitus 6200) bestand und die Blutsenkung normal blieb. Dagegen zeigte das Differentialblutbild überhaupt keine Eosinophilen.

Der Autor ist sich aber durchaus nicht sicher, ob hier nicht ein rein zufälliges Zusammentreffen der virusbedingten Encephalomyelitis mit den Folgen der Insulinmedikation besteht.

In seiner neuesten Veröffentlichung zum Thema der peroralen Diabetestherapie gibt F. Bertram (33), neben den schon in seinen früheren Berichten (siehe S. 18) genannten allergischen Nebenerscheinungen auf BZ 55, zum ersten Mal einen Fall von Agranulocytose an, die jedoch nach Absetzen des Medikamentes unter der üblichen Therapie sich wieder normalisierte. Es ist dies der erste in Mitteleuropa bekannt gewordene Fall einer Agranulocytose auf BZ 55.

Gegen Ende des Jahres 1957 wurde aus Mitteldeutschland ein weiterer Fall von W. Neudeck (64) beschrieben, der jedoch nicht mit Sicherheit auf die BZ 55 - Behandlung zurückgeführt werden kann. Es handelt sich dabei um eine Agranulocytose mit tödlichem Ausgang. Verlauf: Anfänglich Einstellung auf 3 Tabletten "Oranil" zu je 0,5 g (Handelsname des BZ 55 in Mitteldeutschland), später Reduktion auf 1-2 Tabletten. Der Blutzucker betrug dabei 160 mg%. Bereits 9 Tage nach der ersten Medikation trat eine Urticaria auf. Zwei Tage später kam es zu Temperaturen, die sich mit Penicillin beheben ließen. Etwa 3 Wochen nach der ersten BZ 55 - Verabreichung wurde das Präparat abgesetzt und durch Insulin ersetzt. Trotzdem Verschlechterung des Allgemeinzustandes, erneutes Auftreten von Exanthenen, Temperaturen und Absinken der Leukozyten auf 2000. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Aufnahme in die Universitäts-Klinik Rostock. Es stellten sich Akrocyanose, Subikterus, Ödeme an Uvula und Gaumenbögen ein. Die Leukozytenwerte sanken auf 300, die Granulocyten waren völlig aus dem Blutbild verschwunden. Trotz sofort eingeleiteter Therapie der Agranulocytose kam es einen Monat nach der ersten BZ 55 - Gabe zum Exitus.

In unserer Stoffwechselabteilung des "Krankenhauses am Biederstein", München, (Leitung Prof. Dr. Dr. F. Steigerwaldt) wurden auf der Männerabteilung von Oktober 1955 bis Mitte 1957 239 Patienten mit BZ 55 (Invenol) behandelt. 158 davon wurden auf BZ 55 eingestellt entlassen, bei 81 Patienten mußte das Medikament wegen Wirkungslosigkeit wieder abgesetzt werden.

Außer einem Fall von allergischem Fieber und 2 Fällen von allergischen Hautreaktionen wurden bis jetzt keine anderen allergischen oder direkt toxischen Nebenerscheinungen beobachtet. Bei den allergischen Reaktionen handelte es sich um folgende Fälle:

1. Anamnese: B. C., 76jährige Hausfrau. Diabetes mellitus seit einem Jahr bekannt. Außer geringem Pruritus vulvae keine Beschwerden. Keine vorhergehende Insulinbehandlung, keine wirkliche Diät. Bei der Patientin selbst, sowie in deren Familie, keine vorhergehende Allergie bekannt.

Verlauf: Beginn der Behandlung mit 5 Tabl. = 2,5 g BZ 55 (Invenol) am 1. Behandlungstag. Am 2. Tag wurden 3 und vom 7. Tag an je 2 Tabl. täglich verabreicht. Nach dem 7. Tage gab man nur noch 1 Tabl. = 0,5 g täglich. Der Blutzucker normalisierte sich bei dieser Dosierung auf ein Tagesprofil von 184, 180, 82 mg%.

Am ersten Tage geht die Temperatur der Patientin unter Invenol auf 37°C, sinkt darauf wieder auf Normalwerte, steigt am 8. Tag der Invenol-Behandlung jedoch wieder auf 37°C und am 9. Tag auf 37,8°C. Stuhluntersuchung auf Vermes hatte

ein negatives Ergebnis.

Es bestand also bereits vor der Invenolmedikation eine ungeklärte Eosinophilie (8 %), die sich auf Invenol geringfügig verstärkte (9 %). Desgleichen bestand eine Lymphozytose (55/62 %). Lymphknotenschwellungen waren nicht nachweisbar. Allergische Hauterscheinungen oder andere Allergien traten nicht auf.

2. Anamnese: B.F., 69jährige Hausfrau, Diabetes mellitus erst seit wenigen Wochen bekannt, aus Diabetikerfamilie. Beschwerden sind: Üblicher Durst, Gewichtsabnahme und Pruritus vulvae, Blutzucker 270 mg% bei der Aufnahme, keine vorhergehende Insulinbehandlung.

Verlauf: Am 1. Behandlungstag gab man 5 Tabl. = 2,5 g BZ 55 (Invenol), am 2. Tag 2 Tabl., am 3. und die weiteren Tage 2 Tabl. Invenol. Gutes Ansprechen des Diabetes. Wegen rheumatischer Beschwerden in beiden Schultern erfolgten während des Klinikaufenthaltes Einreibungen mit Rheumasan. Es entwickelte sich daraufhin an den eingeriebenen Stellen eine Urticaria. Auf Grund dieser Erscheinung wurde das Rheumasan sofort abgesetzt und die Patientin mit Antistin behandelt, die Invenolmedikation jedoch beibehalten. Die Patientin konnte nach einem einmonatigen Klinikaufenthalt mit zufriedenstellendem Blutzuckerspiegel entlassen werden (Tagesprofil: 214, 213, 204 mg%). Das Exanthem war bei der Entlassung nahezu abgeklungen.

Nach der Entlassung aus der Klinik ging die Behandlung des Diabetes mellitus mit täglich 2 Tabl. Invenol ambulant beim Hausarzt weiter. Nach einer Woche flackerte zu Hause das Exanthem wieder auf und generalisierte sich auf den ganzen Körper. Es bestand in teilweise konfluierenden Erythemen, teilweise Papeln und einer starken Schwellung und Rötung im Gesicht. Dabei war die Körpertemperatur erhöht auf 37-37,6°C.

Da die antiallergische Behandlung des Praktikers ohne Erfolg blieb, erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme 8 Tage nach der vorangegangenen Entlassung.

Hier wurde die orale Diabetes therapie sofort abgebrochen, da zunächst das Invenol als Ursache der allergischen Reaktion angesehen wurde. Man ging wieder zu Insulin über und gab gegen die allergischen Erscheinungen Kalzium + Antistin - Injektionen, sowie salzarme reizlose Kost. Diese Behandlung brachte die Exantheme zum Verschwinden, so daß die Patientin nach 14tägigem Klinikaufenthalt wieder entlassen werden konnte. Das Blutbild zeigte auch während dieses zweiten Auftretens allergischer Hautreaktionen keine Eosinophilie.

Zu Hause spritzte die Patientin weiter Insulin unter ambulanter Überwachung durch den Hausarzt.

Vier Monate nach der zweiten Entlassung erfolgte erneut eine stationäre Aufnahme in das Krankenhaus am Biederstein, Stoffwechselabteilung, wegen zunehmender Nervosität und Magenbeschwerden. Während des Klinikaufenthaltes brach

erneut ein allergisches Exanthem am ganzen Körper aus, dessen Ursache ungeklärt blieb. Das Invenol konnte nach seiner Absetzung vor nahezu 5 Monaten nicht mehr als Urheber angesehen werden.

Die Patientin wurde mit Kalzium + Antistin und salzarmer, reizloser Kost behandelt, gegen den Diabetes gab man weiterhin Insulin. Bei dieser Behandlung konnte das Exanthem nach einmonatigem Klinikaufenthalt zum Abklingen gebracht und die Patientin entlassen werden. Zu Hause spritzte die Patientin weiter Insulin und hier trat nach einer Pause von 1 Jahr nach der letzten Invenolgabe erneut ein generalisiertes Exanthem auf, dessen Ursache ungeklärt ist.

3. Anamnese: K. V., 65jähriger Mann, langjähriger Diabetes mellitus. Eingestellt auf Insulin und Diät. Allgemeine Cerebral- und Coronarsklerose. Periphere arteriosklerotisch bedingte Durchblutungsstörungen. Stark reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand.

Verlauf: Man verabreichte am ersten Behandlungstag 5 Tabl. = 2,5 g BZ 55 (Invenol), am 2. Tage 3 Tabl. und ab 3. Tag die folgenden Tage 2 Tabl. täglich. Während dieses Umstellungsversuches traten allergische Hautreaktionen wie Urticaria und Ödeme an Händen und Füßen auf. Auch ein Wechsel auf D 860 (Rastinon) brachte keine Besserung des Zustandes.

Erst nach völligem Absetzen der oralen Therapie und Wiederverabreichung von Insulin unter gleichzeitiger Gabe von Kalzium und Antistin verschwand das Exanthem ziemlich rasch.

Vermutlich lag eine Allergiebereitschaft vor, da das Blutbild schon vor der Invenoltherapie 4-5 % Eosinophile zeigte.

Im November 1957 wurden in unserer Klinik Nachuntersuchungen an 70 Patienten nach einjähriger Dauertherapie mit Invenol vorgenommen. Dabei zeigten sich jedoch außer einigen wenigen Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals überhaupt keine allergischen Nebenerscheinungen, auch keine Blutbildveränderungen.

Auch aus österreichischen und schweizer Kliniken hören wir ähnliche Berichte über die allergischen Nebenerscheinungen bei der BZ 55-Therapie wie aus Deutschland.

Blöck und Lenhardt, Wien-Lainz (65), sahen bei 173 von ihnen mit BZ 55 behandelten Diabetikern niemals eine Schädigung der geformten Blutbestandteile, insbesondere der Leukozyten. Dagegen berichten die Untersucher von 10 Fällen eines toxischen meist morbilliformen oder urticariellen Exanthems, das wenige Tage nach Absetzen der Medikation, bis auf eines in Form einer toxischen Dermatitis, verschwand.

Ebenso konnten Huber und Pulver (66) in der Schweiz (Luzern) unter 23 Patienten keine Blutbildveränderungen beobachten. An weiteren allergischen Nebenerscheinungen auf BZ 55 - Behandlung konnten sie bei ihren Patienten nur einen Fall von Arzneimittelfieber feststellen.

a 2) Klinische Berichte aus Großbritannien und den USA

Lauten die klinischen Berichte aus Deutschland, Österreich und der Schweiz über allergische Nebenerscheinungen ziemlich günstig, so stehen dem gegenüber klinische Berichte aus britischen Krankenhäusern und den USA, die zum großen Teil lebhaft Klagen gerade über die allergischen Nebenerscheinungen bei der BZ 55 - Medikation beinhalten.

So sind im Brit. Med. Journ. vom 25. August 1956 7 Publikationen und ein Herausgeberartikel enthalten, in dem über die ersten in England und Schottland gewonnenen Erfahrungen mit BZ 55 berichtet wird. Ja, in der gleichen Zeitschrift erschien sogar am Ende der Arbeiten eine von einem Teil der Autoren unterzeichnete Warnung, deren Wortlaut folgender ist:

"Warnung.

Unter dem Eindruck eines kürzlich veröffentlichten amerikanischen Berichtes über eine kleine Anzahl von Fällen schwerer Agranulocytose und auf Grund verschiedener Fälle von Thrombozytopenie, die bei uns selbst beobachtet wurden, sind die Autoren der in dieser Ausgabe erschienenen BZ 55 - Arbeiten davon überzeugt, daß das betreffende Medikament vorläufig nur unter sorgfältiger klinischer Überwachung angewandt werden sollte. - Diese Ansicht wird von der Mehrheit derjenigen englischen Untersucher geteilt, die experimentielle und klinische Erfahrungen mit BZ 55 besitzen."

Im einzelnen handelt es sich dabei um die Berichte folgender Autoren, die sich mit den allergischen Nebenerscheinungen bei der BZ 55 - Medikation befassen.

So geben Duncan und Mitarb. (67) an, daß bei verhältnismäßig vielen Patienten toxisch-allergische Nebenwirkungen, allerdings nur geringfügiger Art, beobachtet wurden. Bei allen 44 Patienten, die sie mit BZ 55 behandelten, sei die Leukozytenzahl im Blut innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen gesunken, hätte sich aber später bei den meisten trotz Fortsetzung der BZ 55 - Therapie normalisiert. In einigen Fällen sei jedoch eine Leukopenie bestehen geblieben. Als niedrigste Leukozytenzahl während der Anwendung von BZ 55 wurden $2000/\text{mm}^3$ festgestellt. Als stärker störende Nebenwirkung von

BZ 55 wurde ein Absinken der Thrombozyten bei 6 von 30 daraufhin untersuchten Fällen beobachtet. Bei 2 von diesen Patienten trat spontan eine Purpura auf. Weiterhin wurden an allergischen Hautreaktionen 3 Fälle sowie ein Fall von Arzneimittelfieber beschrieben.

F. W. Wolff und Mitarb. (68) hatten unter 45 mit BZ 55 behandelten Patienten 5 Fälle von allergischen Hautreaktionen. Bei einem Patienten klangen diese Erscheinungen jedoch von selbst ab; bei den 4 anderen, nachdem BZ 55 durch D 860 ersetzt wurde. Allergische Blutbildveränderungen konnten von den Autoren nicht festgestellt werden.

Walker und Mitarb. (69) berichten, daß von 24 mit BZ 55 behandelten Diabetikern sich in einem Fall nach 10wöchiger Behandlung mit Tagesdosen von 1-2,5 g (Gesamtmenge 123 g) eine so schwere Neutropenie entwickelt hatte, daß ein Absetzen des Mittels erforderlich gewesen sei. Wegen zweier während der BZ 55 - Therapie aufgetretener generalisierter Exantheme mußte die perorale Behandlung ebenfalls abgebrochen werden.

Obwohl in Großbritannien kein tödlich verlaufener Fall von allergischer Reaktion aufgetreten ist und obwohl die dort aufgetretenen allergischen Nebenerscheinungen - wie von den Autoren betont wird - nur geringfügiger Natur sind, gibt der Herausgeber des Brit. Med. Journ. (70) die Ansicht kund, daß wegen der möglichen schweren toxisch-allergischen Reaktionen, sowie der Tatsache, daß BZ 55 ein Sulfonamid ist, und vor allem wegen seines ungeklärten chemischen Wirkungsmechanismus kein Mittel aus dieser Gruppe über eine lange Zeit verabreicht werden sollte. Besonders die Unklarheit über den Wirkungsmechanismus von BZ 55 - das geht aus allen Artikeln hervor - ist es, was die britischen Kliniker schreckt.

Ganz besonders heftig hat man nun in den USA auf die allergischen Nebenerscheinungen bei der BZ 55 - Medikation reagiert. Folgender Bericht liegt vor: Laut einem Artikel in "Drug Trade News" vom 5. Nov. 1956 (71) stoppte ELI LILLY & CO., Indianapolis, die Herstellerfirma von Carbutamide (dem amerikanischen Handelsnamen von BZ 55) vorläufig klinische Versuche mit diesem Medikament wegen der Nebenerscheinungen, die in einem 15-Monate-Versuch dabei festgestellt wurden. "Die Ähnlichkeit dieser Reaktionen mit den toxischen Effekten, die bei einigen Sulfonamiden festgestellt wurden, und die Möglichkeit, daß noch ernstere Reaktionen durch eine langanhaltende Therapie auftreten können, veranlaßte ELI LILLY & CO. zu diesem Schritt."

Die klinischen Versuche wurden an mehr als 10000 Patienten durchgeführt. Der Prozentsatz an Nebenwirkungen betrug dabei nur 5 %, darunter allerdings 8 Todesfälle, für die man BZ 55 wenigstens teilweise verantwortlich macht,

obwohl nach den Angaben von ELI LILLY & CO. noch kein Beweis erbracht ist, daß Carbutamide allein die Schuld zuzuschreiben ist.

Bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt es sich um Senkung der weißen Blutzellen. Daneben sind aber auch Hautexantheme und Fieber beobachtet worden. Die Anzahl der Fälle von allergischen Hauterscheinungen und Fieber war zwar größer als die der Fälle von Senkung der weißen Blutzellen, jedoch weniger schwerwiegenden Charakters.

Der Verfasser hatte nun Gelegenheit, in zwei englischen Kliniken Erfahrungen über die englische Behandlungsweise mit BZ 55 zu machen. Er erhielt ein ganz anderes Bild als nach den "offiziellen" Berichten im Brit. Med. Journ. oder den Meldungen aus den USA zu erwarten war.

In den Monaten August, September und Oktober 1957 war er als "Residential Student" an einer englischen Kreisklinik in Beverley, East Yorkshire, tätig. Hier bekam er Einblick in die englische Diabetestherapie mit peroralen Antidiabetics und erhielt von dem Diabetesspezialisten Herrn Dr. R. D. Miller (72) - der neben der Betreuung der internistischen Station der Klinik in Beverley noch eine spezielle Diabetikerklinik in Driffild, East Yorkshire, leitet -, Unterlagen über seine Erfahrungen mit BZ 55 und D 860.

Dr. Miller begann im Jahre 1955 die Therapie von geeigneten Diabetesfällen mit BZ 55. Er behandelte bisher 30 Patienten mit diesem Antidiabetikum. Entgegen den Befürchtungen der Unterzeichner der "Warnung" im Brit. Med. Journ. und entgegen den Berichten aus USA konnte er dabei niemals eine Verminderung der weißen Blutzellen beobachten. Auch andere Veränderungen des Blutbildes sind ihm unbekannt. Unter seinen Patienten hatte Herr Dr. Miller nur 2 Fälle von Exanthenmen als allergische Nebenwirkungen von BZ 55. Eines davon bildete sich von selbst zurück, das andere, nachdem von BZ 55 auf D 860 übergegangen worden war; und zwar gingen die allergischen Erscheinungen im 2. Fall binnen eines Tages unter einer energischen antiallergischen Behandlung zurück.

Dr. Miller betont, daß er und viele seiner Kollegen trotz der eben genannten warnenden englischen und amerikanischen Stimmen weiterhin geeignete Diabetesfälle mit BZ 55 behandeln, wenngleich sie auch jetzt häufiger D 860 benutzen. Er bestätigte auch die Erfahrungen deutscher Kliniken, daß häufig, wenn aus Gründen des Diabetes oder wegen toxischer Nebenerscheinungen von D 860 auf BZ 55 übergegangen wird, der gewünschte Erfolg eintritt.

aa) Intracutane Allergieteste mit BZ 55 (Invenol)

Analog zu den intracutanen Allergietesten mit nichtblutzuckersenkenden Sulfonamiden wurden im "Krankenhaus am Biederstein", München, die gleichen Tests mit BZ 55 durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde von den Farbwerken Hoechst Invenol in 0,5 %iger Lösung zur Verfügung gestellt.

Es wurden folgende Personengruppen getestet:

Tabelle 5

Diabetiker, mit Invenol behandelt u. entlassen	Diabetiker, mit Invenol behandelt u. aus diabet. Gründen Ther. abgesetzt	Diabetiker, mit Insulin, ohne Invenol behandelt	Stoffwech- selgesunde, ohne Inve- nol
20	20	20	20

Unter der Gruppe der Stoffwechselgesunden befanden sich 5 ausgesprochene Allergiker: zweimal allerg. Heufieber, zweimal allerg. Ekzeme und einmal Asthma bronchiale.

Es wurden mit der Invenol-Lösung Quaddeln von 0,1 ccm gesetzt und nach 24 Stunden sowie nach 48 Stunden kontrolliert. Dabei wurde nur einmal eine ganz schwach positive Reaktion bei einer Diabetikerin festgestellt, die vorher mit Invenol behandelt worden war, bei der das Präparat jedoch wegen Wirkungslosigkeit abgesetzt werden mußte. Die Patientin hatte zwar selbst nie allergische Erscheinungen, stammt aber aus einer allergiebelasteten Familie (Mutter und Schwester leiden an Asthma bronchiale).

b) D 860

b 1) Klinische Berichte aus Deutschland

Nach den z. T. erheblichen Einwänden gegen BZ 55 bezüglich seiner allergischen Nebenwirkungen gerade von britischer und amerikanischer Seite, sah man nun dem neuen oralen Antidiabeticum D 860 mit besonderem Interesse entgegen. Daher haben sich die oben bereits erwähnten 5 deutschen Kliniken von Augsburg, Frankfurt, Freiburg/Brsg., Garz/Rügen und München (siehe Tabelle 4, Seite 15) in ihrer Gemeinschaftsarbeit auch ganz besonders mit der Frage der allergischen Nebenwirkungen bei der Behandlung mit D 860 befaßt.

So entnehmen wir dem aus den Erfahrungen dieser Kliniken 1956 zusammengestellten Bericht von G. Mohnike und G. Stötter (73), daß bei allen 781 in diesen 5 Kliniken mit D 860 behandelten Diabetikern die üblichen Routine-Blutuntersuchungen durchgeführt wurden. Dabei konnten keine pathologischen

Veränderungen in Haemoglobin, Erythrozyten, Färbeindex, Leukozyten, Differentialblutbild und Thrombozyten festgestellt werden, welche auf die D 860 - Medikation zurückzuführen wären, und die von den bekannten Blutbild-Veränderungen des Diabetes mellitus abweichen.

Besonders W. Stich, R. Marx und H. Ehrhart (74) von der I. Med. Univers. - Klinik München widmeten sich der Frage der etwaigen Blut- und Knochenmarksveränderungen. Dabei wurden jeweils vor Beginn der Therapie mit D 860 und im Verlauf der Behandlung (teilweise mit hoher Dosis bis 3 g täglich über mehr als 5 Wochen) bei 29 Fällen von Diabetes mellitus hämatologische Kontrollen durchgeführt.

Der Bericht dieser Untersucher lautet nun: "Die Analyse des Blutes und Knochenmarkes (Erythropoese, Leukopoese, Thrombopoese) sowie des Blutgerinnungssystems bei Diabetikern, die mit D 860 behandelt wurden, konnte keine pathologischen Veränderungen aufdecken, für welche die D 860 - Medikation hätte verantwortlich gemacht werden müssen. Insbesondere ließen sich nicht nachweisen: vermehrte Methämoglobinbildung, Sulfhämoglobin, Heinzsche Innenkörper, toxische Porphyrinurie, Agranulozytose, Thrombopenie u.a. Alle hämatologischen Abweichungen (leichte hypochrome Anaemie, Retikulumreaktionen, Störungen des Blutgerinnungssystems u.a.) sind auf den Diabetes mellitus selbst, insbesondere auf eine dekompensierte Stoffwechsellage zurückzuführen. Dementsprechend zeigt sich im Verlauf einer erfolgreichen D 860 - Therapie eher eine Tendenz zur Normalisierung hämatologischer Abweichungen."

Aus dem Sammelbericht der erwähnten 5 deutschen Kliniken von G. Mohnike und G. Stötter (75) erfahren wir weiterhin, daß in Augsburg dreimal und in Karlsburg viermal eine Urticaria geringen Grades unter D 860 beobachtet wurde, was jedesmal zum Absetzen des Präparates Anlaß gab. Bei einem der Patienten ließ sich später (auf dringenden eigenen Wunsch) eine D 860 - Therapie ohne allergische Reaktionen durchführen, bei einem anderen Diabetiker wurden nach Umstellung auf BZ 55 Hauterscheinungen vermißt.

H. A. Heinsen und H. Hagen (76), Zeven (Hannover), berichten im Juli 1956 von keinerlei pathologischen Veränderungen von seiten des Blutes. Die von ihnen auf D 860 festgestellten allergischen Nebenerscheinungen bestehen in einer sehr geringen Anzahl von toxisch-allergischen Exanthenen, darunter allerdings ein besonders schweres hämorrhagisches Exanthem. Die Nebenerscheinungen waren dabei manchmal abhängig von der Dosis und gingen meistens zurück, wenn die Tablettenzahl von der hohen Initialdosis auf die Erhaltungsdosis reduziert wurde.

Nur bei ganz wenigen der Kranken waren die Nebenerscheinungen unabhängig von der Dosierung und verstärkten sich sogar trotz Reduzierung der Tabletten so sehr, daß die perorale Therapie aufgegeben werden mußte.

H. Wehling (77) bezeichnet nach seinen Erfahrungen in der Behandlung von 450 Diabetikern mit D 860 die allergischen Hautreaktionen als geringer als auf BZ 55. Pathologische Blutveränderungen sind auch ihm nicht bekannt geworden.

Nach einem weiteren Referat im Dezember 1956 beobachtete G. Stötter (78) unter 500 mit D 860 behandelten Diabetikern nur 2 Fälle von Urticaria. Rastinon wurde daraufhin bei beiden abgesetzt und wieder Insulin verabfolgt. Die Urticaria ging in wenigen Tagen darauf ohne Komplikationen zurück. Auf dringende Bitten des einen Patienten wurde er eine Woche, nachdem die Hauterscheinungen abgeklungen waren, wieder auf Rastinon umgestellt. Die Urticaria trat nicht wieder auf; somit ist es nicht klar, ob sie mit der Behandlung mit D 860 (Rastinon) in Zusammenhang stand. Der Autor hat sogar 3 Patienten, die vor der D 860 - Behandlung an lang dauernden allergischen Ekzemen litten, auf Rastinon eingestellt. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Hydrocortison-salbe besserten sich die allergischen Erscheinungen wesentlich.

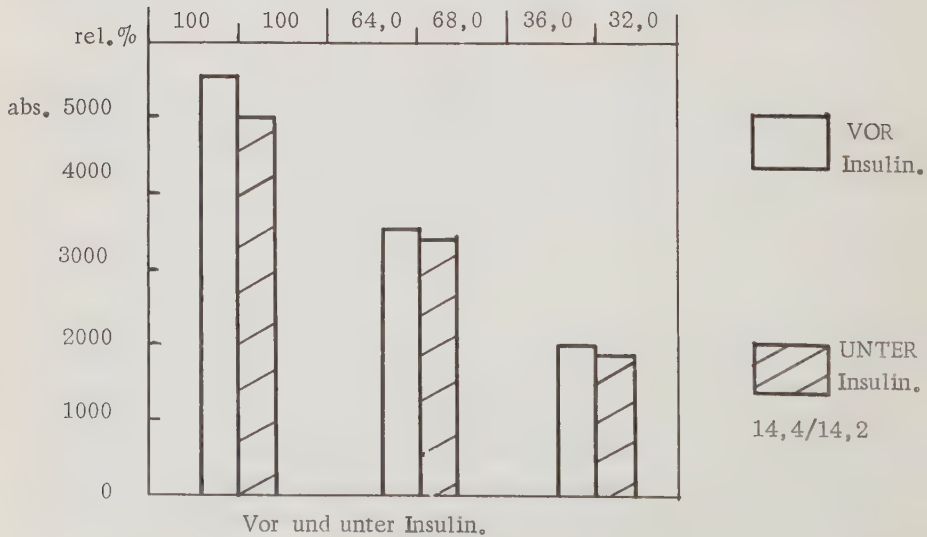
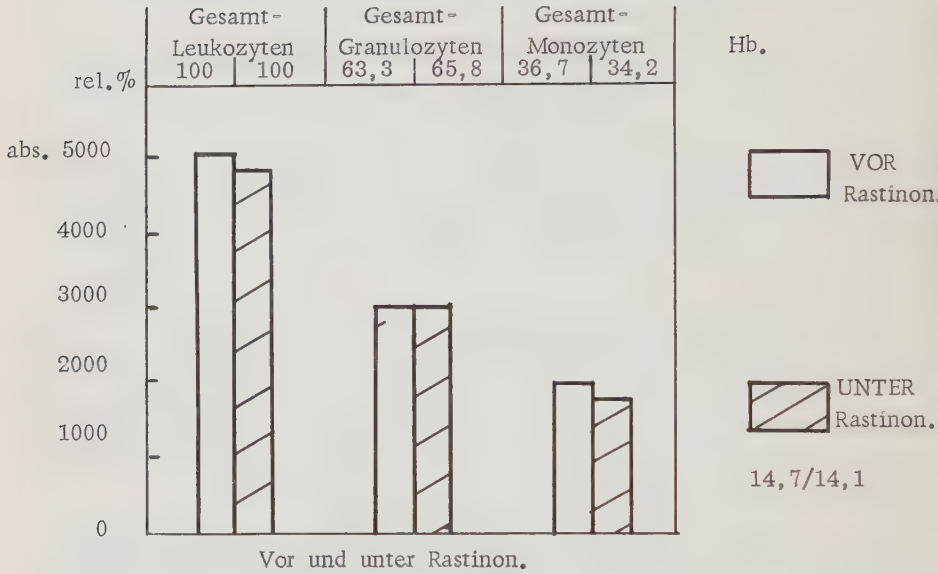
G. Stötter hebt besonders hervor, daß keine Veränderung des Blutbildes festgestellt werden konnte. Man hatte zur Prüfung des Blutbildes ein Sammelblutbild errechnet aus den absoluten Zahlen bei 100 Patienten, vor und während der Behandlung mit D 860 und ein gleiches von ebenfalls 100 Patienten vor und während der Behandlung mit Insulin erstellt.

Das arithmetische Mittel der Leukozytenwerte wurde dabei vor der Behandlung mit D 860 mit 5024, während der Behandlung mit 4806 berechnet. Die prozentuale Abweichung beträgt damit etwa 5 %. Bei Insulinbehandlung betrug das arithmetische Mittel der Leukozytenwerte vor der Behandlung 5539, während der Behandlung 4996. Die prozentuale Abweichung ist somit etwa 10 %.

Der arithmetische Mittelwert für die Gesamtleukozyten, Granulozyten und Lymphozyten zeigt, daß die Gesamtleukozyten abnehmen, die Granulozyten - insbesondere unter D 860 - gleichbleiben (siehe Abb. 2 Seite 32).

Stötter gibt weiterhin an, daß er im Laufe seiner Untersuchungen an den mit D 860 behandelten Patienten bei 8 Patienten eine deutliche Leukopenie festgestellt habe mit Leukozytenwerten zwischen 2300 und 3000. Die Granulozyten waren nicht wesentlich vermindert. Es handelt sich somit nach Stötter um Patienten, die schon konstitutionell zu niedrigen Leukozytenwerten neigen. Diese Annahme gewinnt an Sicherheit durch die Feststellung, daß sich auch in der Insulinreihe etwa die gleiche Anzahl von Patienten mit ausgesprochenen Leukopenien befand.

Abb. 2 (nach STÖTTER)



Bei einem Infekt oder bei einer Provokation hätten diese Patienten einen raschen Anstieg der Gesamtleukozyten und der polynukleären Zellen geboten und somit also ein ganz anderes Verhalten als bei einer tatsächlichen Medikamentenschädigung gezeigt, bei welcher eine weitere Fortführung der Behandlung zur Agranulocytose führen würde.

Nach dem Urteil von Stötter ist eine Agranulocytosegefahr, wenn sie überhaupt besteht, bei einer D 860 - Therapie äußerst gering.

Besonders hervorgehoben sei noch, daß die oben genannten, in Gemeinschaftsarbeit über D 860 stehenden deutschen Kliniken und Institute (siehe Tab. 4, Seite 15), in einem Sammelbericht im September 1957 (79) angeben, daß sie ihre Erfahrung auf die Behandlung von inzwischen über 3000 Diabetiker ausdehnen und ihre früheren günstigen Ergebnisse über die allergischen Nebenwirkungen bei der D 860 - Medikation erneut bestätigen konnten.

In der Stoffwechselabteilung des "Krankenhauses am Biederstein", München, wurden seit Mai 1956 auf der Männerabteilung 105 Patienten auf D 860 (Rastinon) eingestellt. 56 davon wurden mit D 860 entlassen und hausärztlicher Kontrolle übergeben, während bei 49 Patienten das Mittel wieder abgesetzt werden mußte, weil ihr Diabetes auf diese orale Therapie nicht ansprach.

Unter allen diesen Patienten wurde kein Fall von allergischen Nebenerscheinungen beobachtet, der der Behandlung mit D 860 zuzuschreiben wäre. Auch wurde einmal ein Patient in unserer Stoffwechselabteilung auf Rastinon umgestellt, bei dem schon vor der D 860 - Therapie ein Exanthem bestand.

Anamnese: L. W., 48jähriger Mann; Diabetes mellitus bekannt seit 3 Jahren, nur diätetisch eingestellt. Seit 8 Monaten keine Diät mehr gehalten. Darauf außer üblicher Müdigkeit, Durstgefühl, Durchblutungsstörungen an den Beinen und ein stark juckendes Exanthem am ganzen Körper, Blutzucker bei der Aufnahme 328 mg%.

Verlauf: Beginn der Behandlung des Diabetes mit Insulin. Gleichzeitig wurde das Exanthem mit Schüttelmixturen behandelt. Daraufhin geringer Rückgang des Exanthems. Unter Insulinschutz wurde mit Erfolg auf die orale Diabetestherapie übergegangen: Erhaltungsdosis 2 Tabl. Rastinon täglich.

Das Exanthem schwand zwar nicht, war jedoch nur noch von geringfügigem Ausmaß. Der Patient wurde entlassen und der ambulanten hautärztlichen Betreuung der dermatologischen Abteilung des "Krankenhauses München-Schwabing" übergeben. Eosinophile vor und während der Behandlung mit Rastinon = 3 %.

Nach dem Urteil der Hautärzte handelt es sich bei den Hauterscheinungen um ein diabetisch bedingtes Exanthem, das auch ohne Rastinon-Behandlung weiterbestehen würde.

b 2) Klinische Berichte aus Großbritannien

Britische Autoren geben in ihren Veröffentlichungen ebenfalls keine allergischen Nebenerscheinungen auf die Therapie mit D 860 an. Insbesondere erwähnen sie keinen Fall von Leukopenie, Agranulozytose oder anderen pathologischen Blutveränderungen. Ebenso sahen sie bislang noch keine allergischen Hautreaktionen auf D 860: Miller (80), Herausgeber d. Brit. Med. Journ. (81), Wolff und Mitarb. (82).

3) Zusammenfassende Beurteilung der toxischen Nebenwirkungen auf BZ 55 und D 860

Die direkt toxischen und die allergischen Nebenwirkungen bei der Behandlung mit peroralen Antidiabetici sind zwar ähnlich denen der Sulfonamide, doch wesentlich geringer.

a) Die direkt toxischen Nebenwirkungen

Sie bilden die Gruppe der am häufigsten auftretenden Begleiterscheinungen. Es handelt sich dabei beim BZ 55 um Unverträglichkeit von seiten des Magen - Darmtraktes, - teils Reizerscheinungen, wie sie bei vielen anderen Medikamenten auch auftreten, teils Ausdruck der chemotherapeutischen Wirkung des BZ 55 auf die Darmflora -, nervöse Symptome und vereinzelt Refraktionsanomalien (siehe Seite 11 ff.)

Die gleichen Erscheinungen, mit Ausnahme der Refraktionsanomalien, werden auch bei der Therapie mit D 860 (siehe S. 14 ff.) beobachtet. Renale Komplikationen durch Ausfällungen in den Nierentubuli, wie sie bei der Ausscheidung von nicht blutzuckersenkenden Sulfonamiden nicht selten sind, fehlen bei BZ 55 und D 860 wegen der guten Löslichkeit beider Substanzen sowie ihrer Abbauprodukte im Harn: siehe Seite 8 ff. und Seite 10, sowie Achelis und Hardebeck (83).

Auch kommen Blutveränderungen wie Cyanose nicht vor. Desgleichen gibt es bei den peroralen Antidiabetici als N^1 -Derivate des Sulfonamids keine Acidose im Plasma, wie sie bei N^4 -Derivaten auf Grund einer Hemmung der Kohlensäureanhydrase in den Nierentubuli beobachtet wird: Southworth, 1937 (84). So kann nach Bertram (85) bei leichten, klinisch symptomlosen, nur chemisch erkennbaren diabetischen Acidosen unter laufender Kontrolle des Stoffwechsels die Anwendung von BZ 55 versucht werden. Die Wirksamkeit des Präparates wird durch solche beginnenden Acidosen anscheinend nicht beeinflusst. Bei komatösen und praekomatösen Zuständen hält Bertram die peroralen Anti-

diabetestherapie jedoch für kontraindiziert, aber nur, weil diese schweren Acidosen mit Insulin sicherer zu beherrschen sind.

Eine Sulfonamidhepatitis auf B 55 - oder D 860 - Gabe ist bisher von keinem Autor beschrieben worden, im Gegenteil heilten interkurrent bei der BZ 55 - Therapie aufgetretene Heparitiden komplikationslos aus (Bresgen, siehe S. 18). Dennoch warnt Bertram (86) vor der Anwendung von BZ 55 bei allen gleichzeitigen Erkrankungen und Funktionsstörungen der Leber- und Gallenwege solange, bis der endgültige Beweis für eine dauernde völlige Unschädlichkeit des Mittels erbracht ist. Auch die Herstellerfirmen halten BZ 55 vorläufig bei allen Leberfunktionsstörungen für kontraindiziert (HOECHST).

Die bei der peroralen Diabetestherapie beobachteten Nebenwirkungen treten vorwiegend während des Stadiums der hohen Initialdosen auf und verschwinden meist beim Übergang auf die Erhaltungsdosis von selbst. Nur gelegentlich geben sie Anlaß zum Absetzen der peroralen Medikation. Keiner der Autoren ist daher der Meinung, daß die direkt toxischen Nebenwirkungen eine Gefahr bei der peroralen Diabetestherapie bilden.

b) Die allergischen Nebenwirkungen

Über die Geringfügigkeit der allergischen Nebenerscheinungen bei der Therapie mit D 860 sind sich die Autoren aller genannten Länder einig. Sie werden mit 1-2 % angegeben: Bertram (87). Es handelt sich dabei um gelegentliche allergische Hautreaktionen. Allergisches Fieber, allergische Neuritiden, renale Allergien, sowie Blutbildveränderungen (hämolytische Anämien, Heinzsche Innenkörper, Granulocytopenien und Agranulocytosen), wie sie bei der Therapie mit nicht blutzuckersenkenden Sulfonamiden auftreten können, wurden nie beobachtet (siehe Seite 29ff.). Nur selten zwingen toxische Nebenwirkungen zum Absetzen der D 860 - Medikation und damit zum Rückgriff auf Insulin. Sind sie einmal notwendig, so gehen die Erscheinungen meist vollkommen zurück. Diese Auffassung deckt sich vollständig mit den Erfahrungen, die an unserer Klinik gemacht wurden (siehe Seite 33 ff.).

Relativ häufiger sind allergische Nebenwirkungen bei der BZ 55 - Medikation. Sie werden von Bertram mit 4 % angegeben, schwanken bei anderen Autoren aber zwischen 1-11 % (87). Diese Schwankungsbreite erklärt sich teilweise aus der Tatsache, daß den angegebenen Zahlen nur ein sehr kleines Krankengut zugrunde liegt, zum anderen Teil beruht sie auf tatsächlichen Unterschieden im Vorkommen von Allergien auf BZ 55 in den einzelnen Ländern. Auch der Schweregrad der Allergien ist in den entsprechenden Ländern verschieden. Der Prozentsatz an allergischen Nebenerscheinungen auf BZ 55 wird von

anglo-amerikanischen Autoren ungleich höher angegeben als von den mitteleuropäischen. Ganz entsprechend verhält es sich mit der Schwere der allergischen Erscheinungen.

In Großbritannien klagt man, neben allergischen Hauterscheinungen leichterer Art, vor allem über Leukopenien und Thrombocytopenien, was eine Reihe britischer Autoren zu der erwähnten Warnung vor nicht klinisch kontrollierter Medikation von BZ 55 veranlaßte (siehe Seite 26). Andere britische Kliniker stimmen mit dieser Auffassung jedoch nicht überein (siehe Seite 28).

In den USA, wo bisher etwa 10.000 Diabetiker mit BZ 55 (Carbutamide) behandelt wurden, berichtet man vor allem über Arzneimittelfieber, allergische Hautreaktionen, sowie Granulocytopenien und Agranulocytosen (siehe Seite 27). Der Prozentsatz der allergischen Nebenwirkungen auf BZ 55 beträgt zwar nur 5 %, darunter jedoch 8 Todesfälle auf Grund von Agranulocytosen, für die man BZ 55 wenigstens teilweise verantwortlich macht. Wie bereits erwähnt, stoppte daraufhin die Herstellerfirma die Herstellung von Carbutamide, obwohl sie sich bewußt ist - wie es in der Veröffentlichung heißt -, "... daß 40.000 Patienten in Deutschland Carbutamide, ohne irgendwelche ernststen Nebenerscheinungen eingenommen haben ...".

Im mitteleuropäischen Raum deckt sich der Prozentsatz der allergischen Nebenerscheinungen bei den Untersuchern, die einen Überblick über eine größere Anzahl von Patienten haben, ungefähr mit den von Bertram angegebenen 4 %. Auch die Erfahrungen an unserer Klinik stimmen mit dieser Feststellung überein (siehe Seite 23 ff.). Es handelt sich dabei in den mitteleuropäischen Ländern mit wenigen Ausnahmen um leichtere allergische Erscheinungen wie Arzneimittelfieber und allergische Hautreaktionen. Auch sie treten meist nur im Stadium der Gabe hoher Initialdosen auf und verschwinden häufig beim Rückgang auf die Erhaltungsdosis. Nur selten mußte man wegen leichter Allergien das Medikament absetzen, worauf die Erscheinungen meist abklangen. In manchen Fällen gelang es dabei die Therapie mit D 860 ohne Komplikationen fortzusetzen.

An schwereren Nebenerscheinungen auf BZ 55 wurden von mitteleuropäischen Autoren bisher nur ein Fall von reversibler renaler Allergie (siehe Seite 18 ff.), ein Fall von reversibler Agranulocytose (siehe Seite 22 ff.), ein Fall von Agranulocytose mit tödlichem Ausgang (siehe Seite 22 ff.), und ein Fall von tödlicher Enzephalomyelitis (siehe Seite 20 ff.) unsicheren Zusammenhangs mit der BZ 55 - Medikation beschrieben. Sonstige Leukopenien sowie Thrombopenien, hämolytische Anämien, Heinzsche Innenkörper, sind unbekannt.

Keiner der schweizerischen, österreichischen und deutschen Autoren erhob wegen der allergischen Nebenerscheinungen grundsätzliche Bedenken gegen die BZ 55 - Therapie.

Es gehen also hier die Angaben sowie die daraus gezogenen Schlußfolgerungen bei den anglo-amerikanischen und mitteleuropäischen Autoren weit auseinander. Als N¹-Derivat des Sulfanilamids (p-ständige Aminogruppe) war von vornherein mit einer allergisierenden Wirkung von BZ 55 zu rechnen (siehe Seite 3). Wie aber erklären sich die starken Unterschiede in Anzahl und Intensität der allergischen Erscheinungen in den verschiedenen Ländern?

Eine Erklärung dafür bietet die Annahme, daß eine ausgebildete oder latente allergische Disposition die Ursache sein könnte. Dafür spricht die vielerorts getroffene Feststellung, daß allergische Nebenerscheinungen auf BZ 55 - Medikation am häufigsten bei Allergikern und Patienten aus Allergikerfamilien vorkommen. Nun ist aber bekannt, daß Allergien in Großbritannien und besonders in den USA viel häufiger sind als in Mitteleuropa. Man sieht den Grund dafür in stärkeren Zivilisationsschäden der beiden erstgenannten Länder. Dies zeigt auch das Beispiel des Pyramidons, welches vor allem in den USA viel häufiger und stärkere allergische Nebenerscheinungen hervorruft als in Europa. Auch die rassische bzw. biologische Konstitution bestimmter Volksgruppen spielt - auch ohne hinzukommende Zivilisationsschäden - sicherlich eine Rolle. So ist z.B. die Allergieneigung in verschiedenen Landesteilen Baden-Württembergs bei etwa gleichen Umweltsbedingungen sehr unterschiedlich; Robbers (88). Es ist wahrscheinlich, daß die angelsächsische Völkergruppe häufiger zu Allergien neigt als andere Völker.

Eine weitere Erklärung für den hohen Prozentsatz an allergischen Nebenwirkungen und deren besonderer Schwere in Großbritannien und den USA bildet die Tatsache, daß in den USA und bis vor kurzem auch in Großbritannien bei der Dauerbehandlung BZ 55 häufig viel zu hoch dosiert wurde. Man gab vielfach bis zu 6 Tabletten = 3 g täglich als Erhaltungsdosis: F. Steigerwaldt, München (89), Miller, England (90). Es ist aber eine Erfahrungstatsache, daß die meisten allergischen Nebenerscheinungen bei der BZ 55 - Medikation im Stadium der hohen Initialdosen auftreten und im allgemeinen beim Übergang auf die in Mitteleuropa seit Beginn der peroralen Diabetesbehandlung übliche niedrige Erhaltungsdosis (0,5-1,5 g) zu verschwinden pflegen. So ist es möglich, daß eine zu hohe Dauerdosierung von BZ 55 im Verein mit einer stärkeren allergischen Konstitution in den angelsächsischen Ländern ein stark von dem mitteleuropäischen abweichendes Bild allergischer Nebenerscheinungen hervorrufen.

Die genannten Erklärungsmöglichkeiten sind jedoch noch nicht hinreichend, um die hohe Anzahl und teilweise schweren Verlaufsformen der allergischen Nebenwirkungen in den angelsächsischen Ländern im Vergleich zu Mitteleuropa zu begründen. Zeigen doch gerade die an unserer Klinik durchgeführten intracutanen Allergieteste mit BZ 55 (Invenol) ein ganz anderes Bild (siehe Seite 29 ff.). Die allergisierende Wirkung von BZ 55 war bei diesen Testen so geringfügig, daß selbst ausgesprochene Allergiker (Stoffwechselgesunde als auch mit und ohne BZ 55 behandelte Diabetiker) und Patienten aus Allergikerfamilien mit Ausnahme eines Falles keine allergischen Reaktionen aufwiesen, - im Gegensatz zu den intracutanen Testen mit nicht blutzuckersenkenden Sulfonamiden (siehe Seite 3 f). Die genannte Ausnahme war gleichzeitig die einzige Reaktion, die bei allen Testen auftrat. Es handelte sich dabei um eine Patientin aus einer Allergikerfamilie. Es müssen also auch noch andere Faktoren mitwirken, die den Eindruck eines höher als gewöhnlich liegenden Prozentsatzes an allergischen Nebenwirkungen auf BZ 55 bei manchen Autoren hervorgerufen haben.

Sicher spielt auch eine Rolle, daß oft besonders die allergischen Hauterscheinungen nicht auf BZ 55 zurückzuführen, sondern allein diabetischen Ursprungs sind. Dies beweist ein in unserer Klinik vorgekommener Fall eines generalisierten Exanthems ein Jahr nach Abbruch der BZ 55 - Behandlung (siehe Seite 24 ff.).

Auch interkurrente Allergien anderer Genese, vor allem durch andere Arzneimittel, können die Ursache sein. Es ist bekannt, daß überall Diabetiker gewöhnlich mehr Medikamente unnötigerweise zu sich nehmen als Stoffwechselgesunde, und gerade in den USA ist der Medikamentenabusus unter Laien besonders verbreitet, so daß wohl auch dadurch manchmal Arzneimittel-fieber, allergische Hauterscheinungen, ja sogar Agranulocytosen denkbar wären.

Bei einigen der schweren Allergieformen wurde der tödliche Ausgang wahrscheinlich durch interkurrente andere Erkrankungen verursacht. Hierhin gehört der von Bartelsheimer beschriebene Fall einer Encephalomyelitis während einer BZ 55 - Behandlung bei gleichzeitigen allergischen Hauterscheinungen (siehe Seite 20 ff.), sowie mindestens 3 der Todesfälle in USA mit Agranulocytose auf BZ 55, bei denen interkurrent Infekte der oberen Luftwege aufgetreten waren (91).

Zusammenfassend kann man sagen, daß sehr wahrscheinlich die Anzahl der allergischen Nebenwirkungen, die wirklich auf BZ 55 zurückgehen, besonders in den angelsächsischen Ländern, aber auch an manchen mitteleuropäischen Kliniken, viel seltener ist als angegeben. Diese Annahme wird auch durch den günstigen Ausfall der intracutanen Allergieteste mit BZ 55 (Invenol) gestützt (siehe Seite 29 ff.). Vor allem die schweren Fälle wie renale Allergien, Leukopenien,

Thrombocytopenien, Granulocytopenien sowie Agranulocytosen dürften extrem selten vorkommen, insbesondere die Fälle mit tödlichem Ausgang. Sicher jedoch ist, daß solche Allergieformen auftreten können. Die in Mitteleuropa bekannt gewordenen Fälle - wobei der Todesfall bei der von Neudeck beschriebenen Agranulocytose (siehe Seite 23 ff.) auch nicht mit Sicherheit auf die BZ 55 - Behandlung zurückzuführen ist - dürften das zutreffende Bild schwerer allergischer Nebenwirkungen darstellen, vielleicht in angelsächsischen Ländern durch eine besondere allergische Disposition und Konstitution sowie die oft zu hohen Erhaltungsdosen ein wenig verschoben im Sinne vermehrter und verstärkter Nebenerscheinungen.

Was viele angloamerikanische Autoren bei der Behandlung mit BZ 55 am meisten schreckt, ist, daß sein Wirkungsmechanismus noch immer unbekannt ist. Sie befürchten, daß bei Dauermedikation langanhaltende mögliche Schäden größer sind als kurzfristige Wohltaten dieser Substanz (92, 93). Außerdem hält man vor allem in den USA BZ 55 mehr für ein Mittel der Bequemlichkeit, als der Notwendigkeit (92).

Ist nun die allergisierende Wirkung von BZ 55 so groß, daß man seine Daueranwendung in der Therapie des Diabetes mellitus ablehnen müßte? Die fast dreijährige Erfahrung in der Behandlung von vielen Tausend Diabetikern in Mitteleuropa beweist, daß irgendwelche Schäden auf Grund langanhaltender Behandlung mit BZ 55 niemals vorkommen. Diese Tatsache deckt sich auch mit den Erfahrungen in den USA, wobei niemals Schäden durch jahrelange Dauermedikation von Sulfonamiden im Rahmen der Endocarditisprophylaxe festgestellt wurden: Bertram (94).

Wenn man auch die Bedenken mancher angloamerikanischer Autoren gegen die Behandlung mit BZ 55 nicht überbewerten darf, so besteht doch die auch in Mitteleuropa erhobene Forderung zu Recht, daß nicht nur die häufige Zählung der Leukozyten, sondern auch eine strenge Kontrolle des Differentialblutbildes erforderlich ist, um bei Auftreten von allergischen Erscheinungen jede Änderung des Blutbildes rechtzeitig festzustellen und eine geeignete Therapie unter Absetzen des peroralen Antidiabeticums einzuleiten: HOECHST (91), Neudeck (95). Ebenso berechtigt ist die Forderung von Feller und Küpper (96), bei Auftreten von allergischen Erscheinungen auf BZ 55 sorgfältig den Harn auf das eventuelle Auftreten einer renalen Allergie zu untersuchen, um rechtzeitig entsprechende Maßnahmen ergreifen zu können. Auch muß in Zukunft auf weitere Fälle von Encephalomyelitis bei der Therapie mit BZ 55 besonders geachtet werden, selbst wenn man der Ansicht ist, daß der von Bartelsheimer (siehe Seite 20 ff.) beschriebene Fall nicht allergischen Ursprungs ist.

Das Argument, daß BZ 55 mehr ein Mittel der Bequemlichkeit als der Notwendigkeit sei, ist insofern nicht stichhaltig, als die perorale Therapie für viele ältere Diabetiker - und gerade für diese sind die peroralen Antidiabetica ja geeignet - eben doch mehr als eine Bequemlichkeit darstellt. Die fortlaufenden Injektionen sind eine ziemliche, vor allem psychische Belastung. Auch sind Patienten, die erst im hohen Alter an Diabetes mellitus erkranken, oft unter keinen Umständen zum Spritzen zu bewegen. Älteren Diabetikern fällt meist das Selbstspritzen schwer, und das Setzen der Injektionen von Verwandten oder anderen Personen geschieht oft zu unregelmäßig, so daß für diese Patientengruppe die perorale Therapie tatsächlich eine notwendige Erleichterung bedeutet.

Ein letztes Argument lautet, daß wegen der tatsächlich bestehenden relativ geringeren Toxizität von D 860 nur noch dieses Mittel in der peroralen Diabetes-therapie Verwendung finden sollte. Dazu läßt sich sagen, daß zwar in vielen Fällen BZ 55 und D 860 eine etwa gleiche antidiabetische Wirkung entfalten: Heinsen und Mitarb. (97), Wehling (98), Bertram und Mitarb. (99), Mohnike und Stötter (100), HOECHST - daß aber darüber hinaus beide Substanzen ihren eigenen Wirkungskreis haben. Bei vielen Patienten läßt sich durch BZ 55 der Diabetes besser beeinflussen als durch D 860 und umgekehrt. Manchmal treten unter D 860 Allergien auf, die beim Übergang auf BZ 55 verschwinden; wenn auch gekreuzte Allergien häufiger sind, d.h. Allergien, die bei dem einen Mittel auftreten, auch bei Gabe des anderen Mittels bestehen bleiben.

Aus allen diesen Darlegungen geht hervor, daß BZ 55 seinen wohlbegründeten Platz in der modernen Therapie des Diabetes mellitus hat.

C) Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit werden kurz die Sulfonamide und ihre Nebenwirkungen sowie intracutane Hauttests mit Sulfonamiden behandelt.

Im zweiten Teil wird dann nach kurzer Erläuterung der chemischen Konstitution, Wirkung, Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen von BZ 55 und D 860 näher auf ihre Nebenwirkungen an Hand von Berichten über Tierexperimente sowie klinischen Berichten aus Deutschland (einschließlich Beobachtungen an unserer Klinik), Österreich, der Schweiz, Großbritannien und USA eingegangen.

Die Nebenwirkungen der peroralen Antidiabetici ähneln weitgehend denen der nicht blutzuckersenkenden Sulfonamide. Man kann sie - analog denen der Sulfonamide - einteilen in direkt toxische und allergische. Sie entstehen meist während der Gabe der hohen Initialdosen und verschwinden beim Übergang auf die niedrigere Erhaltungsdosis von selbst. Nur selten klingen sie erst beim Absetzen der peroralen Therapie und Rückgriff auf Insulin ab. Häufig gelingt es durch Austausch der beiden Präparate BZ 55 und D 860 die perorale Therapie komplikationslos fortzusetzen.

Die direkt toxischen Nebenerscheinungen sind die häufigsten. Sie bestehen in Magen-Darm-Störungen, nervösen Symptomen und Refraktionsanomalien bei BZ 55. Bei D 860 sind es mit Ausnahme der Refraktionsanomalien die gleichen Symptome, nur treten sie viel seltener auf. Alle Autoren sind sich darüber einig, daß die direkt toxischen Nebenwirkungen keine Gefahr bei der peroralen Diabetestherapie bilden.

Die allergischen Nebenerscheinungen bei der Therapie mit D 860 sind selten. Es handelt sich um Hautreaktionen, die nur gelegentlich zum Absetzen der D 860 - Medikation zwingen.

Bei der BZ 55 - Therapie sind die allergischen Nebenwirkungen relativ häufiger. Sie treten, wie auch die auf D 860, bevorzugt bei manifesten Allergikern und Personen aus Allergikerfamilien auf. Aus dem mitteleuropäischen Raum wird meistens über leichtere Fälle allergischen Fiebers sowie von Hautreaktionen berichtet. An schwereren Fällen wurden bisher nur ein Fall von reversibler renaler Allergie, ein Fall von reversibler Agranulocytose, sowie ein Fall von Agranulocytose mit tödlichem Ausgang beschrieben.

In Großbritannien klagt man vor allem über Leukopenien und Thrombopenien, in den USA über Agranulocytosen, davon 8 Todesfälle, sowie in beiden Ländern über gehäufte Fälle allergischen Fiebers und Hautreaktionen.

Vom Verfasser durchgeführte intracutane Tests mit einer Invenol-Lösung zeigten aber nur eine sehr geringe Sensibilisierung durch BZ 55 (1 positiver Ausfall bei einer Patientin aus Allergikerfamilie).

Die Unterschiede in Anzahl und Intensität der allergischen Nebenerscheinungen zwischen Mitteleuropa und den angelsächsischen Ländern liegen wahrscheinlich einmal in der Gabe einer zu hohen Erhaltungsdosis und zum anderen in einer rassisch und zivilisatorisch bedingten stärkeren Allergiebereitschaft in diesen Ländern. Sicher spielen auch noch intercurrente Allergien anderer Genese eine Rolle. Man darf daher die angloamerikanischen Ergebnisse nicht überbewerten.

Literaturverzeichnis

- 1) Janbon M., Lazerges P., Metropolitanski J. H. :
Montpellier Med., 21/22, 289-490 (1942)
- 2) Loubatières A. :
I. C. R. de la Soc. de biol., 138 (1944).
II. Medecine et Hygiene, 314, 495 (1955)
- 3) Holt C. v., Holt C., Kröner B. und Kühnau J. :
"Chemische Ausschaltung der A-Zellen der Langerhans-
schen Inseln". Arch. exp. Path. Pharmak. 224, 66 (1955),
und "Über die Wirkung der chem. Ausschaltung der A-
Zellen der Langerhansschen Inseln auf den Alloxandia-
betes". Arch. exp. Path. Pharmak., 224, 78 (1955)
- 4) Ferner H. : "Neuere Auffassungen über die Rolle des Inselapparates
beim Diabetes mellitus". Münch. med. Wschr., 97, 1730
(1955)
- 5) Franke H. und Fuchs J. :
Dtsch. Med. Wschr., 80, 40, 1449 (1955)
- 6) I. Nach Möller Knud O. :
"Pharmakologie als theoretische Grundlage einer ratio-
nellen Pharmakotherapie". Verlag Bruno Schwabe & Co.,
Basel, 2. Aufl., S. 66-85 (1953)
II. Heilmeyer L. und Walter A. :
"Antibiotikafibel", Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
S. 22-37 (1954)
- 7) Frisk Rune A. : "Sulfanilamide Derivates", Stockholm (1943)
- 8) Lederbogen K. : Therapie der Gegenwart, 95, 422 (1956)
- 9) Haas: Arzneimittelforschung, 6, 276 (1955)
- 10) Lawrence: "The Sulfonamides and Antibiotics in Men and Animals",
Lewis & Co., London (1953)
- 11) Hecht: Verhandlungen der Deutschen Pharmakologischen Gesell-
schaft, 16. Tagung, 10.-12.9.1948, Springer Verl. (1949)

- 12) Dark: Brit. Med. Journal I, S. 781; II, S. 816 (1944)
- 13) Geuns van H. A.: "Über den Wert intracutaner Hauttests" (Niederländ. Sanat., Davos. Acta allergol., København, 10, 39-46 (1956)). Ztrbl. für Haut- und Geschl. Krkh. 96, 206 (1956)
- 14) Templeton J.: (Amer. med. Assoc., 127, 908, 1945). Ztrbl. für Haut- u. Geschl. Krkh. 74, 137 (1950)
- 15) Crosti A.: "Dermatoses dûes à l'application topique des sulfamides et microbides pyogéniques". (Soc. franc. Dermatologique et Syphiligr.) 419-421 (1951). Ztrbl. f. Haut-u. Geschl. Krkh. 79, 209 (1952)
- 16) Franke H. und Fuchs J.:
"Ein neues antidiabetisches Prinzip". Dtsch. med. Wschr., 80, 40, 1449 (1955)
- 17) Achelis J. D. und Hardebeck K.:
"Über eine neue blutzuckersenkende Substanz".
Dtsch. med. Wschr., 80, 40, 1445 (1955)
- 18) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
"Über ein wirksames perorales Antidiabetikum (BZ 55)".
Dtsch. med. Wschr., 80, 40, 1455 (1955)
- 19) Achelis J. D. und Hardebeck K.:
"Über eine neue blutzuckersenkende Substanz".
Dtsch. med. Wschr. 80, 40, 1452-1455 (1955)
- 20) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
"Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoff-derivat". Dtsch. med. Wschr. 81, 274 (1956)
- 21) Schmidt R.: "Über glykämische und glykosurische Dyskrasien".
Med. Klinik 20, 507 & 1924)
- 22) Ehrhart G.: Naturwissenschaften, 43, S. 93 (1956)
- 23) Bänder A.: Verh. Dtsch. Ges. Pharmakol. (1955)
- 24) Stötter G.: Verh. Dtsch. Ges. Verdauungskrrkh. (1955)
- 25) Creutzfeld W.: Verh. Dtsch. Ges. Verdauungskrrkh. (1955)

- 26) Scholz J. und Bänder A.:
Dtsch. med. Wschr., 21, S. 825-826 (1956)
- 27) Mohnike G. und Stötter G.:
Dtsch. med. Wschr., 22, S. 826-835 (1956)
- 28) Achelis J. D. und Hardebeck K.:
"Über eine neue blutzuckersenkende Substanz".
Dtsch. med. Wschr. 80, 40, 1449-1452 (1955)
- 29) Methode Litchfield und Wilcoxon J.:
Pharmacol. and exp. Therap. 96, 99 (1949)
- 30) Franke H. und Fuchs J.:
"Ein neues antidiabetisches Prinzip". Dtsch. med. Wschr.
80, 40, 1449-1452 (1955)
- 31) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
"Über ein wirksames perorales Antidiabetikum (BZ 55)".
Dtsch. med. Wschr. 80, 40, 1455-1460 (1955)
- 32) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
"Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des
Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat".
Dtsch. med. Wschr. 81, 8, 274-278 (1956)
- 33) Robbers H. und Speck F.:
"Über die perorale Diabetestherapie mit Nadisan".
Ärztl. Sammelblätter 45, 8, 225-226 (1956)
- 34) Bresgen C.: "Klinische Erfahrungen mit dem peroral wirksamen
Antidiabeticum BZ 55 (Invenol)". Med. Klinik 51, 29,
1224-1227 (1956)
- 35) Illig H. und Weller O.:
"Die ambulante Einstellung auf ein perorales Antidiabe-
ticum". Münchener med. Wschr. 99, 2, 40-45 (1957)
- 36) Blöck J. und Lenhardt A.:
"Die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit
Invenol". Wiener med. Wschr. 106, 27, 594-598 (1956)
- 37) Huber H. und Pulver W.:
"Diabetesbehandlung mit Sulfonamiden unter Berücksich-
tigung eigener Fälle". Therap. Umschau und med. Biblio-
graphie 8, 5, 87-93, Bern (1956)

- 38) Miller R. D. , The White House, Driffield, East-Yorks. :
Persönliche Mitteilung an den Verfasser
- 39) Drug Trade News (USA) Nr. 23 (5. Nov. 1956)
- 40) Herausgeberartikel: "Blutzuckersenkende Sulfonamide". Brit. Med.
Journ. , vom 25. August 1956, Nr. 4990, S. 465
- 41) Duncan L. J. P. , Baird J. D. und Dunlop D. M. :
"Klinische Prüfung von BZ 55". Brit. med. Journ.
(25. August 1956) Nr. 4990, S. 433
- 42) Wolff F. W. , Steward G. A. , Crowley M. F. und Bloom A. :
"Klinische Prüfung eines oral anwendbaren blutzuck-
kersenkenden Mittels bei Diabetes". Brit. med. Journ.
(25. August 1956) Nr. 4990, S. 440
- 43) Mc Kenzie J. M. , Marshall P. B. , Stowers J. M. und Hunter R. ,
Department of Pharmacology and Therapeutics, and the Department
of Medicine, University of St. Andrews, Queens College, Dundee:
"BZ 55 bei Diabetes", Brit. med. Journ. (25. Aug.
1956), Nr. 4990, S. 448
- 44) Walker G. , Leese W. L. B. und Nabarro J. D. N. , Diabetic Clinic,
The Middlesex Hosp. :
"Blutzuckersenkende Sulfonamide zur Diabetesbehand-
lung", Brit. med. Journ. (25. August 1956), Nr. 4990,
S. 451
- 45) Scholz J. , Bänder A. :
"Über die Behandlung des Diabetes mellitus mit
N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)-N¹-butyl-harnstoff
(860)", Dtsch. med. Wschr. , Sonderdruck, 81,
Nr. 21, S. 826 (1956)
- 46) Bänder A. : Verh. Dtsch. Ges. Pharmacol. (1955)
- 47) Mohnike G. und Stötter G. :
"Klinische Ergebnisse mit D 860". Dtsch. med. Wschr. ,
Sonderdruck, 81, Nr. 21, S. 826-835 (1956)
- 48) Heinsen H. A. und Hagen H. :
"Kritisches zur peroralen Diabetestherapie".
Med. Klinik, 51, Nr. 29, S. 1217-1221 (1956)

- 49) Wehling H.: "Klinischer Bericht über 450 mit dem oralen Antidiabeticum Rastinon Hoechst (D 860) behandelten Diabetiker". München. med. Wschr. 98, Nr. 49, S. 1699-1704 (1956)
- 50) Stötter G.: "Erfahrungsbericht über 1 1/2 Jahre perorale Diabetesbehandlung mit Rastinon". Die Medizinische, Nr. 17, S. 629-234 (1957)
- 51) Dtsch. Med. Wschr., 82, 36 (1957)
- 52) Herausgeberartikel: "Blutzuckersenkende Sulfonamide". Brit. med. Journal vom 25. August 1956, Nr. 4990, S. 465
- 53) Miller R. D., The White House, Driffield, East-Yorks.: Persönliche Mitteilung an den Verfasser
- 54) Franke H. und Fuchs J.: "Ein neues antidiabetisches Prinzip". Dtsch. med. Wschr., 80, 40, 1449-1452 (1955)
- 55) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.: "Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55)". Dtsch. med. Wschr. 80, 40, 1455-1460 (1955)
- 56) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H. "Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat". Dtsch. med. Wschr. 81, 8, 274-278 (1956)
- 57) Robbers H. und Speck F.: "Über die perorale Diabetestherapie mit Nadisan". Ärztl. Sammelblätter, 45, 8, 225-226 (1956)
- 58) Bresgen C.: "Klinische Erfahrungen mit dem peroral wirksamen Antidiabeticum BZ 55 (Invenol)". Med. Klinik, 51, 29, 1224-1227 (1956)
- 59) Illig H. und Weller O.: "Die ambulante Einstellung auf ein perorales Antidiabeticum". Münchener med. Wschr. 99, 2, 40-45, (1957)
- 60) Feller J. und Küpper H. J.: "Über einen Fall von schwerster allergischer Reaktion bei der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat (N₁-sulfanilyl-N₂-n-butyl-carbamid)". Die Medizinische Nr. 46, 1641-1645 (1956)

- 61) Bartelsheimer H.: "Letal verlaufende Encephalomyelitis post oder propter N₁-sulfanilyl-N₂-butylcarbamid-Therapie eines Diabetikers". Ärtzl. Wschr. 12, 13, 283-285 (1957)
- 62) Lederbogen K.: "Therapie der Gegenwart". 95, 422 (1956)
- 63) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
"Derzeitigen Stand der oralen Diabetesbehandlung". Schweiz. med. Wschr., 87, 2, S.30 (1957)
- 64) Neudeck W.: "Agranulocytose mit tödlichem Ausgang bei Diabetesbehandlung mit Oranil". Dtsch. Ges. -Wesen, 12, 1326 (1957)
- 65) Blöck J. und Lenhardt A.:
"Die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Invenol". Wiener med. Wschr. 106, 27, 594-598 (1956)
- 66) Huber H. und Pulver W.:
"Diabetesbehandlung mit Sulfonamiden unter Berücksichtigung eigener Fälle". Therap. Umschau und med. Bibliographie 8, 5, 87-93, Bern (1956)
- 67) Duncan L. J. P., Baird J. D. and Dunlop D. M.:
"Klinische Prüfung von BZ 55". Brit. med. Journ. (25. August 1956), Nr. 4990, S.433
- 68) Wolff F. W., Steward G. A., Crowley M. F. und Bloom A.:
"Klinische Prüfung eines oral anwendbaren blutzuckersenkenden Mittels bei Diabetes". Brit. med. Journ. 4990, S. 440 (25. August 1956)
- 69) Walker G., Leese W. L. B. and Nabarro J. D. N.:
"Blutzuckersenkende Sulfonamide zur Diabetesbehandlung". Brit. med. Journ. (25. August 1956) Nr. 4990, S. 451
- 70) Herausgeber: "Blutzuckersenkende Sulfonamide". Brit. med. Journ. 4990, S. 465 (25. August 1956)
- 71) Drug Trade News (USA) Nr. 23 (5. Nov. 1956)
- 72) Miller R. D., The White House, Driffield, East Yorksh.: Persönliche Mitteilung an den Verfasser

- 73) Mohnike G. und Stötter G.:
 "Klinische Ergebnisse mit D 860". Dtsch. med. Wschr.
 81, Nr. 21, S. 826-835 (1956)
- 74) Stich W., Marx R. und Ehrhart H.:
 "Untersuchungen über die Wirkung von D 860 auf
 Blut und Knochenmark". Dtsch. med. Wschr. 81, Nr. 21,
 S. 844-846 (1956)
- 75) Mohnike G. und Stötter G.:
 "Klinische Ergebnisse mit D 860". Dtsch. med. Wschr.,
 81, 21, 826-835 (1956)
- 76) Heinsen H. A. und Hagen H.:
 "Kritisches zur peroralen Diabetestherapie".
 Med. Klinik, 51, Nr. 29, 1217-1221 (1956)
- 77) Wehling H.: "Klinischer Bericht über 450 mit dem oralen Antidia-
 beticum Rastinon "Hoechst" (D 860) behandelten Dia-
 betiker". Mü. med. Wschr. 98, 49, S. 1699-1704 (1956)
- 78) Stötter G.: "Erfahrungsbericht über 1 1/2 Jahre perorale Diabetes-
 behandlung mit Rastinon". Die Medizinische, 17,
 629-634 (1957)
- 79) Dtsch. med. Wschr. 82, 36 (1957)
- 80) Miller R. D., The White House, Driffield, East Yorksh.: Persönliche
 Mitteilung an den Verfasser
- 81) Herausgeberartikel: "Blutzuckersenkende Sulfonamide". Brit. med.
 Journ. vom 25. August 1956, Nr. 4990, S. 465
- 82) Wolff F. W., Steward G. A., Crowley M. F. und Bloom A.:
 "Klinische Prüfung eines oral anwendbaren blutzucker-
 senkenden Mittels bei Diabetes". Brit. med. Journ.,
 25. August 1956, Nr. 4990, S. 440
- 83) Achelis J. D. und Hardebeck K.:
 "Über eine neue blutzuckersenkende Substanz".
 Dtsch. med. Wschr. 80, 40, 1452-1455 (1955)
- 84) Heilmeyer L. und Walter A.:
 "Antibiotikafibel". Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
 S. 22-37 (1954)

- 85) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
 "Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55)".
 Dtsch. med. Wschr. 80, 40, 1455-1460 (1955)
- 86) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
 "Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des
 Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat".
 Dtsch. med. Wschr. 81, 8, 274-278 (1956)
- 87) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
 "Derzeitiger Stand der oralen Diabetesbehandlung".
 Schweiz. med. Wschr. 87, 2, S. 30 (1957)
- 88) Robbers H. und Speck F.:
 "Über die perorale Diabetestherapie mit Nadisan".
 Ärztl. Sammelblätter 45, 8, S. 226 (1956)
- 89) Steigerwaldt F.: Eigene Mitteilungen
- 90) Miller R. D.: Persönliche Mitteilungen an den Verfasser
- 91) Sonderdruck der Firma Hoechst vom 17. September 1956 betreffend:
 "BZ 55 - Arbeiten im Brit. med. Journal vom 25. 8. 1956.
 Das Problem der Nebenwirkungen von BZ 55 und D 860".
- 92) "Drug Trade News". Nr. 23 vom 5. November 1956
- 93) Herausgeberartikel: "Blutzuckersenkende Sulfonamide", im Brit. med.
 Journ. Nr. 4990, S. 465 vom 25. 8. 1956
- 94) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H.:
 "Derzeitiger Stand der oralen Diabetesbehandlung".
 Schweiz. med. Wschr. 87, 8 (1957)
- 95) Neudeck W.: "Agranulocytose mit tödlichem Ausgang bei Diabetes-
 behandlung mit Oranil". Dtsch. Ges. -Wesen 12, 1326
 (1957)
- 96) Feller J. und Küpper H. J.:
 "Über einen Fall von schwerster allergischer Reaktion
 bei der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit
 einem Sulfonylharnstoffderivat (N₁-sulfanilyl-N₂-n-
 butyl-carbamid)". Die Medizinische Nr. 46, 1641-1645,
 (1956)

- 97) Heinsen H. A. und Hagen H. :
"Kritisches zur peroralen Diabetestherapie".
Medizinische Klinik 51, 29, 1217-1221 (1956)
- 98) Wehling H. : "Klinischer Bericht über 450 mit dem oralen Antidiabeticum Rastinon "Hoechst" (D 860) behandelte Diabetiker". Mü. med. Wschr. 98, 49, 1699-1704 (1956)
- 99) Bertram F., Bendfeldt E. und Otto H. :
"Derzeitiger Stand der oralen Diabetesbehandlung".
Schweiz. med. Wschr. 87, 2, 26-50 (1957)
- 100) Mohnike G. und Stötter G. :
"Klinische Ergebnisse mit D 860".
Dtsch. med. Wschr. 81, 21, S. 834 (1956).

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. F. Steigerwaldt, der mir das Thema freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat, meinen wärmsten Dank aussprechen für die reichen Anregungen und die wertvolle Hilfe, die er mir bei der Fertigstellung meiner Arbeit hat zuteil werden lassen.

Desgleichen danke ich Fräulein Claire Alvin für das Tippen der Arbeit.

Lebenslauf

Am 23. 7. 1930 wurde ich als Sohn des Brückenwaagenbauers Alfred Kramsch und seiner Ehefrau Margarete, geb. Jepsen, in Breslau/Schlesien geboren. Meine Religion ist evangelisch. Bis Weihnachten 1944 besuchte ich das "Städtische Gymnasium am Nicolaistadtgraben" zu Breslau. Dann wurde der Unterricht durch die viermonatige russische Belagerung und die folgende russische, später polnische Besatzung Breslaus unterbrochen. Mein Vater starb 1945 in russischer Kriegsgefangenschaft. Im Juli 1947 wurden meine Mutter und ich aus unserer Heimatstadt ausgewiesen und in Krefeld/Nordrhein-Westfalen neu angesiedelt. Dort besuchte ich das mathematisch-naturwissenschaftliche "Fichte-Gymnasium" und legte an dieser Schule im März 1951 die Reifeprüfung ab. Ich studierte fünf Semester Medizin in Freiburg i. Brsg. und bestand dort im Sommersemester 1955 das Physikum. Meine sechs klinischen Semester studierte ich in München und legte hier am 4. Dezember 1958 das medizinische Staatsexamen ab. Während meines klinischen Studiums famulierte ich drei Monate in einem englischen Krankenhaus in Beverley bei Hull/East Yorkshire. Seit dem 1. Januar 1959 bin ich als Medizinalassistent in der medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing tätig. Ich beabsichtige, mich nach Ablauf meiner Medizinalassistentenzeit zum Facharzt für innere Medizin ausbilden zu lassen.

